UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE IN–VITRO–EMPFINDLICHKEIT VON BACTEROIDES FRAGILIS GEGEN METRONIDAZOL, MOXNIDAZOL UND NIMORAZOL

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
GERHARD WANDMACHER
aus Scheeßel

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546505_0014

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE IN–VITRO–EMPFINDLICHKEIT VON BACTEROIDES FRAGILIS GEGEN METRONIDAZOL, MOXNIDAZOL UND NIMORAZOL

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
GERHARD WANDMACHER
aus Scheeßel

1979

Angefertigt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof.Dr.med. H. Werner

2. Gutachter: Prof. Dr. G. Piekarski

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie

und Immunologie der Universität Bonn

Direktor: Prof.Dr.med. H. Brandis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: R. Schwarzbold

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung 5

B. Material und Methoden 25

1. Stämme 25

2. Testsubstanzen 31

3. Methoden 31

a. Reihenverdünnungstest 31

b. Agardilutionstest 32

c. Agardiffusionstest 33

d. Statistische Berechnungen 33

C. Ergebnisse 34

1. Verdünnungsversuche 34

2. Agardiffusionstest 37

3. Beziehung zwischen Hemmhof und MHK 40

D. Besprechung 42

E. Zusammenfassung 63

F. Literaturverzeichnis 64

A. Einleitung

„Der Nachweis der eitererregenden Bacteroides- und Sphaerophorus-Arten und ihre Resistenzbestimmung sollten zum Routineprogramm aller klinisch-bakteriologischen Laboratorien gehören."

Hinter dieser Forderung von Werner und Pulverer (231) steckt gleichsam das Fazit einer Reihe von Untersuchungen auf dem Gebiet der Anaerobierdiagnostik und hiermit in engem Zusammenhang stehenden Beobachtungen über das Mißverhältnis von klinischer Relevanz und einer weitverbreiteten ebensolchen Nichtkenntnis dieser Bakteriengruppe. Neuere Untersuchungen haben nämlich gezeigt, daß eitrige und septische Infektionen durch sporenlose Anaerobier, vornehmlich Bakteroidazeen, durchaus häufig sind (68,79,83,90, 121,139,217,218,223,231,250). Sie sind aber auch die am häufigsten übersehenen bakteriellen Infektionen (68,215,223). Die vielerorts noch herrschende mikrobiologisch-diagnostische Unterversorgung, technische Unzulänglichkeiten in manchen Anaerobierlaboratorien, klinisch-diagnostische Schwierigkeiten, Maskierung durch frühzeitige Chemotherapie oder erfolgreiche chirurgische Therapie bei ätiologisch nicht abgeklärten infektiösen Prozessen dürften die Hauptursachen dafür sein (73,83,202,218). Schließlich wird nicht selten die Untersuchung des pathologischen Materials mit dem Nachweis der aeroben Begleitkeime für erledigt gehalten (202). Aber auch in der Klinik werden weitergehende Untersuchungen in der Regel gar nicht vermißt; oft sind außer Gasbrand- und Tetanuserregern kaum Anaerobier bekannt (79) - dabei sind Infektionen durch sporenlose Anaerobier etwa 10-15mal häufiger als beispielsweise solche durch Clostridien (68). In unverkennbarem Gegensatz dazu steht die immer wiederholte und berechtigte Forderung nach gezielter Chemotherapie, eine Forderung, die nur auf der Basis ausreichender Kenntnis und der aus ihr folgenden gezielten Fahndung nach den ätiologischen Faktoren, d.h. in diesem Fall den pathogenen Anaerobiern, erfüllt werden kann (79, 139).

Anaerobier-Infektionen lassen sich nach pathogenetischen und klinischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen einteilen (217,218): Zu

der ersten gehören die durch ektotoxinbildende Clostridien hervorgerufenen Krankheitsbilder (Tetanus, Gasbrand, Botulismus). Die zweite Gruppe stellen die pyogenen und septikämischen Infektionen durch sporenlose Anaerobier dar.

Unter den sporenlosen Anaerobiern besitzen die Bakteroidazeen und hier wiederum die Spezies Bacteroides fragilis die größte medizinische Bedeutung (7, 116,133,214,216,217,231,250,251). B.fragilis, ein fakultativ pathogener Bewohner des Dickdarmes, wird besonders häufig in monomikrobiellen Eiterungsprozessen und bei Septikämie nachgewiesen (6,7,20,62,68,83,85,203,205,217).

Zum besseren Verständnis der weiteren Ausführungen über die normale und pathologische Ökologie von B.fragilis, sein Verhalten gegenüber Chemotherapeutika sowie als Grundlage für die Interpretation der Untersuchungsergebnisse erscheint zunächst eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Schritte in der historischen Entwicklung der Taxonomie, d.h. der Klassifizierung, Identifizierung und Nomenklatur dieses Keimes (35), angebracht; auch wenn hiervon bis heute ein uneinheitliches und unter Verwendung zahlreicher Art- und Gattungsnamen entstandenes Bild fortbesteht (1,36,86,87, 217).

Bacteroides fragilis wurde im Jahre 1898 von Veillon und Zuber (194) als Bacillus fragilis erstmals beschrieben. Diese Keimart sollte besonders häufig in appendizitischem Eiter nachzuweisen sein. Charakterisiert wurde Bacillus fragilis von den Autoren folgendermaßen (gekürzt nach Werner (206)): Im Originalmaterial (appendizitischer Eiter) finden sich schlanke regelmäßige Stäbchen, die etwas kleiner als Diphtheriebakterien sind. Manchmal sind die Stäbchen etwas gebogen. Sie liegen isoliert oder zu zweien an einem Pol verbunden. In der Kultur gleicher mikroskopischer Befund; allerdings sind die Stäbchen ein wenig größer und manche Zellen länger. Keine Eigenbewegung. Schwache Anfärbung mit Gentianaviolett und Löfflers Methylenblau; stärkere Anfärbung mit Ziehlscher Lösung; in der Gramfärbung negativ. Schwer züchtbar. Deutliche Koloniebildung erst nach 3-4 Tagen anaerober Bebrütung bei 37°C. Die Kolonien sind punktförmig, rund oder etwas unregelmäßig, ovoid, gelbbräunlich, opak, glattrandig. Isoliert stehende

Kolonien können 1 mm Durchmesser erreichen. Sobald Kolonien sichtbar sind, müssen Subkulturen angelegt werden. Nach 7-8 Tagen Aufenthalt im Brutschrank ist die Kultur nicht mehr lebensfähig.

Von Castellani und Chalmers (27) wurde Bacillus fragilis 1919 zur Typspezies der Gattung Bacteroides erhoben, die alle sporenlosen, nichtfluoreszierenden, nichtfarbstoffbildenden, auf den üblichen Nährmedien gut wachsenden strikten Anaerobier umfassen sollte. Topley und Wilson (192) überführten Bacteroides fragilis 1929 in ihre alle anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen umfassende Gattung Fusiformis.

Von richtungweisender Bedeutung für die weitere Erforschung der anaeroben sporenlosen Stäbchen waren die umfassenden Untersuchungen, die Eggerth und Gagnon 1933 (53) sowie Weiss und Rettger 1937 (198) an den gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchen der Gattung Bacteroides durchführten. Ihrer Einteilung der gramnegativen Bacteroides-Stämme lagen sowohl morphologische als auch erste biochemische Ansätze zugrunde. Sie bereiteten damit den Weg für die spätere Einengung der Gattung Bacteroides auf die gramnegativen Arten. B.fragilis war jedoch in der Beschreibung der 18 intestinalen von Eggerth und Gagnon (53) nach dem Fermentationsspektrum klassifizierten gramnegativen Bacteroides-Arten (16 davon neu) nicht berücksichtigt worden. Dafür mag nach Werner (206) u.a. die Tatsache verantwortlich gewesen sein, daß B.fragilis in der 1. Auflage von Bergey's Manual of Determinative Bacteriology 1923 (16) sowohl im Identifizierungsschlüssel der damals noch grampositive und gramnegative Arten umfassenden Gattung als auch bei der Speziesbeschreibung als grampositiv bezeichnet wurde.

Inzwischen hatten auch Cohen 1932 (31) und später dann Weinberg et al. 1937 (197) die Beschreibung von B.fragilis insofern ergänzt, als sie feststellten, daß der Keim keine proteolytische Aktivität zeigt, jedoch Glucose und einige andere Kohlenhydrate spaltet.

Die von Eggerth und Gagnon (53) beschriebenen 18 Bacteroides-Arten wurden 1938 von Prévot (141) in ein neues, vor allem auf der Grundlage morphologischer Kriterien konstruiertes System eingeordnet, und zwar in die z.T. neu geschaffenen Gattungen Sphaerophorus, Sphaerocillus, Fusiformis, Ristella, Capsularis

und Pasteurella.

1962 wurde dann von Beerens, Castel und Fievez (12) ein neues, vereinfachtes Klassifizierungsschema, basierend auf dem unterschiedlichen Verhalten der gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchen gegen Threonin, vorgeschlagen. Die Autoren stützten sich dabei auf die Tatsache, daß Fusiformis- und Sphaerophorus-Arten im Gegensatz zu Ristella-, Capsularis- und Pasteurella-Arten Threonin verwerten. Die bis dahin zur Gattung Sphaerophorus gehörenden Arten, die von Fusiformis morphologisch abzugrenzen waren, erhielten nun die Bezeichnung Bacteroides, während die threoninnegativen Arten in eine butyratpositive Gattung Ristella und eine butyratnegative, Essig- und Propionsäure oder Ameisen- und Essigsäure bildende, durch Rindergalle im Wachstum geförderte (11) neue Gattung Eggerthella - die vor allem den von Eggerth und Gagnon (53) beschriebenen Bacteroides-Arten entsprach - unterteilt wurden.

Typspezies wurde 1963 Eggerthella convexa - durch Rindergalle im Wachstum gefördertes threoninnegatives, nicht Buttersäure, statt dessen Essig- und Propionsäure bildendes gramnegatives anaerobes sporenloses Stäbchen - in der sieben ursprünglich von Beerens, Schaffner, Guillaume und Castel (13) in Anlehnung an Eggerth und Gagnon (53) beschriebene Eggerthella- bzw. Bacteroides-Arten, darunter B.convexus, von denselben Autoren wegen einer von ihnen beobachteten Inkonstanz der Kohlenhydratspaltung dieser Stämme zusammengefaßt worden waren. Zur Typspezies war Eggerthella convexa erhoben worden, weil die der Spezies B.convexus entsprechenden Stämme in pathologischem Material besonders häufig anzutreffen waren (13).

Neben diesen Bemühungen, mit biochemischen Methoden zu einer verbindlichen Taxonomie der gramnegativen sporenlosen Anaerobier zu kommen, gab es zur gleichen Zeit auf einem ganz anderen Gebiet erste Versuche von Sebald (161) mit dem Ziel, anhand von Nukleinbasenanalysen der DNA des Bakterienzellkerns zuverlässige Klassifizierungskriterien zu erarbeiten. Die Untersuchungen ergaben denn auch, daß der Chargaff-Quotient (Adenin + Thymin : Guanin + Cytosin, entspricht dem GC%-Gehalt) von Fusiformis-Sphaerophorus-Arten deutlich verschieden ist von dem der Bacteroides-Eggerthel-

la-Arten und bestätigten somit die bestehende Abgrenzung dieser Gattungen.

Werner (203) empfahl 1966 aufgrund eigener Untersuchungen auf biochemischer und serologischer Basis zur Differenzierung der aus pathologischem Material und aus Stuhlproben gezüchteten Stämme durch Rindergalle im Wachstum geförderter Stäbchen, die Spezieseinteilung in Anlehnung an Eggerth und Gagnon (53) beizubehalten. Dabei ordnete er neun Arten, und zwar Bacteroides thetaiotaomicron, B.variabilis, B.uniformis, B.vulgatus, B.incommunis, B.distasonis, B.tumidus, B.convexus und B.exiguus, der von Beerens, Castel und Fievez (12)geschaffenen Gattung Eggerthella zu; somit lag das Konzept für eine Kombination der beiden von Eggerth und Gagnon (53) sowie Beerens, Castel und Fievez (12) geschaffenen Klassifizierungsschemata vor.

Im Jahre 1969 war es wiederum Werner (206), der, aufbauend auf eigenen, vor allem biochemischen Untersuchungen zur Anaerobierdifferenzierung - dabei konnte die Kohlenhydratspaltung als konstantes Merkmal intestinaler Bacteroides-Eggerthella-Arten beschrieben werden - (201,203-205,233), den Nachweis der Identität von Bacteroides convexus Eggerth und Gagnon 1933 und Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919 erbrachte und damit u.a. eine Bewertung der uneinheitlichen klinisch-bakteriologischen Befunde der Vergangenheit ermöglichte: Denn Untersucher, die bei der Identifizierung von Bacteroides-Isolaten auf die grundlegenden Arbeiten von Eggerth und Gagnon (53) zurückgriffen, hatten dementsprechend aus pathologischem Material isolierte Stämme bis dahin vornehmlich als Bacteroides convexus eingeordnet (150,203,207). Die Speziesbeschreibung des Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919 konnte von Werner (206) folgendermaßen erweitert werden: Es handelt sich um strikt anaerob wachsende kokkoide gramnegative sporenlose unbewegliche Stäbchen mit geringer Neigung zur Pleomorphie, die durch Zusatz von 10-20% Rindergalle zum Medium im Wachstum gefördert werden, Nitrat nicht reduzieren, Glutaminsäuredecarboxylase-Aktivität zeigen und Essig-, Propion-, Isobutter- und Isovaleriansäure bilden, und zwar mit Ausnahme der Essigsäure in glucosefreien Medien reichlicher als bei Anwesen-

heit von Glucose. pH 5 wird in Medien erreicht, die folgende Kohlenhydrate in 1%iger Konzentration enthalten: Glucose, Fructose, Galactose, Mannose, Lactose, Maltose, Saccharose, Xylose, Raffinose, Dextrin und Stärke. Zur Abgrenzung gegen andere durch Rindergalle im Wachstum geförderte Bacteroides-Arten ist wichtig, daß bei Anwesenheit von Arabinose, Rhamnose, Trehalose und Melecitose der pH-Wert nicht unter 5,5 sinkt.

Die Gleichsetzung von Eggerthella convexa mit Bacteroides fragilis ist allerdings lediglich bei Kulturen, die aus pathologischem Material isoliert worden sind, vertretbar, da diese Spezies nach Beerens, Schaffner, Guillaume und Castel (13) ja neben Bacteroides convexus auch die von Eggerth und Gagnon (53) beschriebenen Arten Bacteroides variabilis, B.uniformis, B.incommunis, B.uncatus, B.tumidus und B.exiguus umfassen soll.

Ebenfalls im Jahre 1969 wies Werner (208,209) nach, daß auch Sphaerophorus intermedius und Ristella pseudoinsolita identisch sind mit Bacteroides fragilis.

Die Arbeiten von Werner (206,208,209) veranlaßten das Taxonomic Subcommittee for Gram-Negative Anaerobic Rods des International Committee on Nomenclature of Bacteria 1970 dazu, Bacteroides convexus (Eggerth und Gagnon 1933), Ristella pseudoinsolita (Beerens und Aladame 1949) und Sphaerophorus intermedius (Bergan und Hovig 1968) zu späteren und daher illegitimen Homonymen von Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919 zu erklären (151). Gleichzeitig stellte das Subcommittee fest, daß neben Bacteroides fragilis auch B.vulgatus, B. thetaiotaomicron und B.distasonis als Spezies zu definieren seien, für die es repräsentative Stämme gibt, deren Charakteristika mit den Originalbeschreibungen von Eggerth und Gagnon (53) übereinstimmen.

Holdeman und Moore teilten jedoch davon abweichend in der 8. Auflage von Bergey's Manual (24) im Jahre 1974 B.fragilis, B.vulgatus, B.distasonis, B.ovatus und B.thetaiotaomicron als sog. Subspezies der Typspezies Bacteroides fragilis zu - die ja als solche die Gattung Bacteroides in allen Auflagen von Bergey's Manual angeführt hatte (zit. nach Werner (205)) -, weil sie ebenso wie andere Autoren (5,71,91) mit den von ihnen durchgeführten

morphologischen und biochemischen Untersuchungsmethoden keine ausreichend klare Demarkation dieser Keimarten erkennen konnten. Diese Klassifizierung und auch die Speziesbeschreibung in den vorhergehenden Auflagen von Bergey's Manual, speziell in der 7. Auflage 1957 (21), deren Grundlage noch das Schema von Eggerth und Gagnon (53) sowie die Erkenntnisse von Cohen (31) und Weinberg et al. (197) bildeten - danach soll B.fragilis keine proteolytische Aktivität zeigen und aus Glucose, Fructose, Galactose, Arabinose, Maltose und Saccharose Säure bilden - führten dazu, daß bis vor kurzer Zeit die nordamerikanischen Bakteriologen (z.B. Finegold et al. (67)) alle aus pathologischem Material und aus Stuhlproben züchtbaren, nichtsero- oder hämophilen anaeroben gramnegativen sporenlosen Stäbchen, die in 1%iger Glucosebouillon ein pH unter 5,4 erzeugen, summarisch als Bacteroides fragilis bezeichneten (212).

Inzwischen gibt es allerdings von Cato und Johnson (28) aus dem Virginia Polytechnic Institute, in dem auch Holdeman und Moore (24,92) arbeiten, Vorschläge für die Wiedereinsetzung von B.fragilis, B.vulgatus, B.distasonis, B.ovatus und B.thetaiotaomicron in den Speziesrang. Die Autoren haben aufgrund von Analysen der Nukleotidsequenz in der DNA von Zellkernen der verschiedenen Bacteroides-fragilis-Subspezies (DNA-Homologie) festgestellt, daß B.fragilis, B.vulgatus, B.distasonis, B.ovatus und B. thetaiotaomicron eindeutig separate und als solche auch differenzierbare Spezies darstellen (28,100,101). Mittlerweile ist der Vorschlag von anderen nordamerikanischen Autoren (181) bereits positiv aufgenommen worden. Man kann daher den Schluß ziehen, daß sich diese Speziesbezeichnungen in Zukunft allgemein durchsetzen werden.

Zur Identifizierung und Differenzierung von Bakteroidazeen können nach Werner (212,214) folgende Merkmale herangezogen werden: Mikroskopische und makroskopische Morphologie, biochemisches Verhalten, serologisches Verhalten, Phagensensibilität und Chemotherapeutika-Empfindlichkeit. Für eine verläßliche Differenzierung anaerober sporenloser Stäbchen müssen mindestens das morphologische und biochemische Verhalten sowie die Chemotherapeutika-Emp-

findlichkeit geprüft werden (212).

Mit der Untersuchung der mikroskopischen Morphologie ist in der Regel nur die Abgrenzung stäbchenförmiger Zellen (Angehörige der Gattung Bacteroides oder Sphaerophorus) von fusiformen Bakterien (in der Hauptsache Fusobacterium fusiforme) möglich (212, 215,218). Die saccharolytischen intestinalen Bacteroides-Arten wachsen auf Schafblutagar in flachgewölbten grauweiß-transparenten, glattrandigen weichen Kolonien, die nach 2-4 Tagen anaerober Bebrütung bei 37°C einen Durchmesser von 1-2 mm aufweisen (212). Im Gegensatz zu Bacteroides melaninogenicus sowie den Fusobacterium- und Sphaerophorus-Arten zeigen B.fragilis und verwandte Spezies auf Hefeextrakt-Cystein-Blutagar mit Glucosezusatz (10) keine Wachstumsförderung (212).

Die Prüfung des kulturell-biochemischen Verhaltens ist die praktisch und theoretisch wichtigste Methode zur Differenzierung anaerober gramnegativer sporenloser Stäbchen (205,212). Die Hauptrolle fällt dabei der Analyse der in komplexen Kulturmedien gebildeten niederen Fettsäuren zu (212). Als Quelle für die von Bakteroidazeen-Kulturen angereicherten Fettsäuren kommen in erster Linie Aminosäuren in Betracht: Alanin, Serin und Threonin werden zu Propionsäure, Valin zu Isobuttersäure, Glucose, Threonin, Glutaminsäure und Lysin zu Buttersäure und Leucin zu Isovaleriansäure abgebaut (210,212). Nachgewiesen werden diese Fettsäuren gaschromatographisch: Es wird für jede Spezies eine qualitativ charakteristische, reproduzierbare Kurve des Fettsäurespektrums (Pikrogramm) gewonnen (127,206,210,212,228). Danach bilden B.fragilis und die anderen saccharolytischen Bacteroides-Arten Essig-, Propion-, Isobutter- und Isovaleriansäure, und zwar mit Ausnahme der Essigsäure in glucosefreien Medien reichlicher als bei Anwesenheit von Glucose (206,210,212,218). Anhand der Glucosespaltung können dann asaccharolytische von saccharolytischen Bacteroides-Arten getrennt werden, und mit der Spaltung weiterer Kohlenhydrate kann man die saccharolytischen Bacteroides-Arten differenzieren (212,214,215,232). B.fragilis unterscheidet sich von den übrigen saccharolytischen intestinalen Bacteroides-Spezies, indem er pH 5 in Pepton-Hefeextrakt-Medien erreicht, die Xylose und Cellobiose in 1%iger Konzentration enthalten, dagegen

sinkt bei Anwesenheit von Arabinose, Rhamnose, Trehalose und Melecitose der pH-Wert nicht unter 5,5 (206,214,215). B.fragilis ist darüberhinaus indolnegativ (214). Dem Nachweis der Threoninspaltung und Glutaminsäuredecarboxylasebildung für die Bakteroidazeen-Differenzierung mißt Werner (215) heute nur noch eine untergeordnete Bedeutung bei - B.fragilis ist glutaminsäuredecarboxylasepositiv, desaminiert Threonin nicht und bildet daraus weder Propionat noch Butyrat (215).

Die biochemisch nahe verwandten saccharolytischen Bacteroides-Arten erwiesen sich auch bei der Antigenanalyse als separate Spezies: Im Agglutinationstest gab es keine Kreuzreaktionen zwischen Stämmen verschiedener Spezies (14,207).

Nacescu et al. (130) isolierten aus Abwasser zwei Bakteriophagen, die streng spezifisch nur Bacteroides-fragilis-Stämme lysierten; Angehörige der verwandten saccharolytischen Arten B.thetaiotaomicron, B.vulgatus, B.distasonis und B.variabilis waren resistent.

Somit hat die serologische Differenzierungsmethode ebenso wie die Prüfung der Phagensensibilität - und die DNA-Homologie-Untersuchungen aus jüngster Zeit (28,100,101) - wesentlich zur Verifizierung der kulturell-biochemischen Methoden beigetragen und speziell auch die genaue Abgrenzung des B.fragilis von den anderen saccharolytischen Bacteroides-Arten auf dem Speziesniveau bestätigt (223).

Die Chemotherapeutika-Empfindlichkeit medizinisch wichtiger Bakterien hat nach Werner (212) nicht nur therapeutische, sondern auch diagnostische Implikationen (vgl. auch 5,48,66,71,125,139, 179,213-215,231,244); dies gilt soweit, daß als diagnostische Minimallösung, die aber den medizinischen Notwendigkeiten weitgehend Rechnung tragen soll, eine mit ausgewählten Chemotherapeutika durchzuführende Empfindlichkeitsbestimmung bei der Fragestellung: B.fragilis und nahe verwandte Arten (Resistenz gegen Aminoglykoside, Polymyxine, Penicilline, Cephalosporine) oder andere gramnegative sporenlose Stäbchen bzw. grampositive sporenlose Anaerobier (mit Penicillinempfindlichkeit), zulässig ist (218).

Anaerobe gramnegative sporenlose Stäbchen (Bakteroidazeen) bilden

als normale Kommensalen auf der Mund-, Rachen- und Darmschleimhaut des Menschen sowie in den weiblichen Genitalien einen Teil der jeweiligen Standortflora (7,212,218). Im unteren Ileum und im gesamten Dickdarm stellen die saccharolytischen Bacteroides-Arten sogar den zahlenmäßig vorherrschenden Keimanteil dar mit 40-80% aller Isolierungen (160,212,216,218). In der Verteilung dominieren B.vulgatus mit 43% (der aus Stuhlproben isolierten Bacteroides-Stämme) und B.thetaiotaomicron mit 29%; B.fragilis (13%), B. variabilis (3%), B.distasonis (2%), B.uniformis (2%) und sonstige Arten sind nicht regelmäßig vertreten (212,216).

In Assoziation mit sauerstoffzehrenden Bakterien - zu denen Aerobier ebenso gehören wie fakultativ anaerobe Keime, z.B. Escherichia coli oder Staphylococcus aureus - lassen sich die strikten Anaerobier auch ohne physikalische Entfernung des Sauerstoffs züchten (218,220). Weitgehend analoge Phänomene liegen wahrscheinlich im normalen Biotop dieser Keime, d.h. auf der Oropharyngeal- und Colonschleimhaut vor: Hier dürften ebenfalls sauerstoffzehrende Begleitbakterien den Anaerobiern geeignete Mikroklimate schaffen (218,220). Im normalen Biotop stellt darüber hinaus die hohe Keimdichte (10^{10} Keime/g Stuhl) einen wichtigen Begünstigungsfaktor dar (218).

Die quantitativen Befunde aus den Untersuchungen zur normalen Ökologie der Bacteroides-Arten stehen ganz im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen bei pathologischem Material:
In einer Studie über die Häufigkeit der pyogenen Anaerobier in Eiterproben (die während einer Zeitspanne von 10 3/4 Jahren gewonnen worden waren) konnten Werner und Pulverer (231) u.a. nachweisen, daß - bei einer Gesamtbeteiligung anaerober gramnegativer sporenloser Stäbchen an eitrig infektiösen Prozessen von mindestens 3,5% - B.fragilis in 75% (davon 29% in Reinkultur), B.thetaiotaomicron in 19% (davon 32% in Reinkultur) und B.vulgatus nur in 1% vertreten waren. Nachfolgende Untersuchungen untermauerten diese Zahlen noch: Aus pathologischem Material isolierte Bacteroides-Kulturen setzten sich zu 81% aus B.fragilis (41% in Reinkultur), 17% aus B.thetaiotaomicron (40% in Reinkultur) und 2% aus B.vulgatus zusammen (214; vgl. auch 3,91,100).

Diese augenfälligen quantitativen Unterschiede zwischen den

Verteilungsmustern von Bacteroides-Arten in physiologischem Material auf der einen und pathologischem Material auf der anderen Seite erlauben die Schlußfolgerung, daß von den darmbewohnenden Bacteroides-Arten B.fragilis die größte und B.vulgatus die geringste Virulenz für den Menschen besitzt (214,216). Über die Virulenzmechanismen des B.fragilis ist bisher wenig bekannt; wahrscheinlich sind das Endotoxin, eine extrazelluläre Schleimkapsel sowie Neuraminidase-, Fibrinolysin- und Hämolysinaktivitäten beteiligt (212,216).

Die Pathogenese von endogenen Anaerobierinfektionen hängt erwartungsgemäß eng mit der anaeroben Natur dieser Keimgruppe zusammen. Die Sauerstoffspannung des gesunden Gewebes ist ein natürlicher Schutz gegen Anaerobierinfektionen (68). Durch die Erniedrigung des Oxidoreduktionspotentials (bei Hämostase, Hypoxie, Gewebsnekrose) kann jedoch die Ansiedlung und Vermehrung von Anaerobiern ermöglicht werden (68,83,218). Einen zusätzlich bahnenden Effekt bei der Schaffung des für Anaerobier erforderlichen Milieus erzeugt die aerobe oder fakultativ anaerobe sauerstoffzehrende Begleitflora (72,218). Bei anaeroben Verhältnissen ist auch die Phagozytoseleistung der Granulocyten beeinträchtigt (68, 218). Virulente Anaerobier, wie B.fragilis, weisen darüber hinaus eine höhere Resistenz gegen Phagozytose und unspezifische antibakterielle Serumfaktoren auf als Anaerobier-Arten mit geringer pyogener Aktivität (218).

Aus den pathogenetischen Vorgängen sowie klinisch-empirischen Erkenntnissen lassen sich folgende prädisponierende Momente für Anaerobierinfektionen ableiten: Chirurgische und traumatische Wunden, Fremdkörper, Gefäßverschlußkrankheiten, Diabetes mellitus, Malignome, Schock, Corticosteroid- oder Immunsuppressiv-Therapie, Aerobierinfektionen, unwirksame chemotherapeutische Behandlung (Selektion von Anaerobiern aus ursprünglich polymikrobieller Infektion) (68,72,73,116,119,165,217,238). Wenn diese Faktoren sich mit klinisch verdächtigen Befunden konstellieren (bestimmte Infektionslokalisationen , fötider Eiter, „sterile Kulturen"), gehören Anaerobier in die Differentialdiagnose (68,112,119,136,178, 217).

Während bei Nachweis gramnegativer anaerober sporenloser

Stäbchen in normalerweise sterilen Flüssigkeiten (Liquor, Blut) und bei gleichzeitigem Vorliegen entsprechender Krankheitsbilder (Meningitis, Sepsis) die pathogene Bedeutung offensichtlich ist, darf man bei Mischinfektionen vielfach lediglich Schrittmacherdienste bzw. eine gleichberechtigte Kooperation seitens der Bakteroidazeen annehmen; oder es kann sich natürlich auch um akzidentelle, ätiologisch bedeutungslose Keimbeimengungen handeln (83,133,203,204,212,251). Monoinfektionen machen bei einer Reihe von anaerobierbedingten Krankheitsbildern bis zu 30-50% der Fälle aus (7,20,68,165); B.fragilis verursacht bis zu 75% monomikrobielle Infektionen (116,117).

Kein Teil des menschlichen Körpers bleibt von endogenen Bakteroidazeen-Infektionen grundsätzlich verschont (217). Als häufigste klinische Manifestationen sind eitrige Prozesse, vor allem im Bereich des Abdomens und weiblichen Genitaltraktes, sowie hämatogene Streuungen und ihre Metastasen anzusehen (72,86,135,217, 223). Bemerkenswert ist, daß Anaerobier, und hier vornehmlich der von Werner et al. (227) als pathogenetischer Leitkeim bezeichnete B.fragilis, in manchen Körperregionen häufiger noch als aerobe oder fakultativ anaerobe Keime als ätiologisches Agens einer Infektion in Erscheinung treten (Literaturübersicht bei 6,7,20,62, 68,83,203,217). So werden mehr als die Hälfte der intraabdominalen pyogenen Prozesse durch Bakteroidazeen hervorgerufen. Es handelt sich hierbei im einzelnen um Leber- und Gallenwegsinfektionen (2,165), Appendizitis - Erreger sind fast ausschließlich B. fragilis und B.thetaiotaomicron - (20,117,229), Peritonitis (84, 231) sowie andere intraabdominale Eiterungsprozesse (231). Auch an Infektionen des weiblichen Genitaltraktes sind vorwiegend Bakteroidazeen beteiligt: Endometritis, Pyometra, eitrige Adnexprozesse, Kolpitis, Zervizitis und Bartholinitis sind die häufigsten Krankheitsbilder; besonders B.fragilis kann dabei über Thrombophlebitis im kleinen Becken zu Peritonitis und Septikämie führen (177,185,218). Harnwegsinfektionen durch Anaerobier sind bisher kaum beobachtet worden (123,177). Haut- und Wundinfektionen werden etwa genauso oft durch aerobe bzw. fakultativ anaerobe Keime wie durch Anaerobier verursacht; Wundheilungsstörungen, besonders nach Laparotomie, Dekubitalgeschwüre und diabetische Ulzerationen

werden bevorzugt von B.fragilis besiedelt (79,90,116,144,175,218). Die Frequenz von Anaerobierbeteiligungen bei Osteomyelitis und Gelenkprozessen scheint relativ gering zu sein (vgl. o.a. Literaturübersicht). Bakteroidazeen wirken auch bei der Mehrzahl der von Anaerobiern unterhaltenen pleuropulmonalen Infektionen mit, vielfach in Mischkultur mit anderen anaeroben Bakterien; in 10-25% dieser Fälle kann B.fragilis isoliert werden (6,7,8,68,83). Oropharyngeale Anaerobierinfektionen sollen ebenfalls verhältnismäßig häufig sein (72,83,119). Für die Ätiologie chronischer Otitis media ist nicht selten B.fragilis verantwortlich zu machen (218, 231). Auch bei Infektionen des Zentralnervensystems, ganz besonders bei Hirnabszeß, kommen oftmals Anaerobier als Ursache in Frage (98,184,201,230). Von größter klinischer Bedeutung ist die Frequenz der Anaerobier bei Septikämie; so sollen nach den Angaben verschiedener Autoren bis zu 10% und mehr der positiven Blutkulturen mit Bakteroidazeen, und zwar in erster Linie exklusive B.fragilis, bewachsen sein; gastrointestinale und gynäkologische Infektionen gelten hierbei als wichtigste Erregerquellen (7,29, 49,55,135,159,169,196). Bacteroides-Arten verursachen auch die Mehrzahl der septischen Aborte (78,153,154). Endokarditis durch Bakteroidazeen wird dagegen relativ selten beschrieben (56,57).

Insgesamt ließ sich in den letzten Jahren eine beachtliche Zunahme der aus pathologischem Material isolierten anaeroben Bakterien verzeichnen (7,68,79,83,90,136,203,204,231). Während Bornstein et al. (20) in den Jahren 1960 und 1963 jeweils ganze 0,9% bzw. 2% Anaerobier in 8470 bzw.10439 Kulturen von gemischtem Untersuchungsmaterial fanden und Stokes 1958 (175) 9% anaerobe Keime in 5294 Proben nachweisen konnte, wurden in neuerer Zeit von einigen Untersuchern aus mehr als einem Viertel aller Proben Anaerobier, und zwar am häufigsten B.fragilis, isoliert (133,250, 251). Unter Einsatz optimaler Methoden sollen noch darüber hinaus in fast jeder zweiten kulturell positiven Probe gemischten pathologischen Materials Anaerobier nachgewiesen worden sein, darunter 23% B.fragilis und nahe verwandte Bacteroides-Arten (121).

Diese Entwicklung ist wohl in erster Linie auf die in den letzten Jahren intensivierte Erforschung der Bakteroidazeen und die hiermit einhergehenden Fortschritte in der Diagnostik und

Anaerobier-Labortechnik zurückzuführen; sie hat aber längst noch nicht alle klinisch-bakteriologischen Routinelaboratorien erfaßt (7,83,168,215,223). Beachtung verdient in diesem Zusammenhang aber auch der Hinweis von Schoutens et al. (159), die Zunahme gerade der Bacteroides-fragilis-Sepsis könne u.a. auf den häufigen Einsatz der anaerobierinsuffizienten Aminoglykoside und Polymyxine in der Therapie zurückzuführen sein.

Ein Motiv für die intensivierte Erforschung der medizinisch wichtigen anaeroben Bakterien ist sicherlich auch die Suche nach wirksamen Chemotherapeutika bzw. deren Entwicklung gewesen. Die Chemotherapie kann ja gerade bei den Krankheitsbildern, die einer chirurgischen Behandlung nicht zugänglich sind - die wir oftmals aber in Verbindung mit Anaerobierinfektionen sehen -, also z.B. septikämischen Verlaufsformen, Endokarditis, Meningitis, Peritonitis, Lungeninfektionen oder eitrigen Prozessen, bei denen keine Möglichkeit zur chirurgischen Intervention besteht, von krankheitsentscheidender Bedeutung sein (29,112,119,217,219,227,238). Nobles (135) berichtet, daß eine wirksame Chemotherapie die Letalität von Bacteroides-Sepsis um etwa 80% senken kann. Dieselben Beobachtungen machten Chow und Guze (29) bei Patienten mit unheilbaren Grunderkrankungen. Die Chemotherapie unterstützt außerdem die chirurgischen Maßnahmen, die in der Regel angezeigt sind bei eitrigen Infektionen durch Anaerobier, z.B. Abszeßbildung, Empyem, Osteomyelitis und Peritonitis mit subphrenischen oder Douglas-Abszessen (61,63,64,72,83,112,119,165,217). Über den prophylaktischen Einsatz von Chemotherapeutika, z.B. in der Bauchchirurgie, herrschen heute noch kontroverse Meinungen, zumindest bei Risikopatienten wird er jedoch zunehmend befürwortet (23,82, 112,117,124,239-241).

Die Hauptprobleme bei der Chemotherapie von Infektionen mit Anaerobier-Ätiologie stellen der vielfach polymikrobielle Charakter dieser Infektionen, das lange diagnostisch leere Intervall - 4-12 Tage werden für Anzüchtung, Differenzierung und Empfindlichkeitsbestimmung benötigt - und schließlich die zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika selbst dar (68,218,220).

Wegen der hohen natürlichen Chemotherapeutika-Resistenz der

medizinisch wichtigen saccharolytischen Bacteroides-Arten, speziell des pathogenetischen Leitkeimes B.fragilis, sind nämlich die Möglichkeiten einer Chemotherapie bei Infektionen mit diesen Keimen auf ganz wenige der z.Z. zur Verfügung stehenden antibakteriellen Substanzen beschränkt (Übersicht bei 19,69,72,83,87,139, 140,212,213,215,218). B.fragilis ist wie alle Anaerobier absolut resistent gegen die klassischen Aminoglykosid-Antibiotika (18,29, 58,66,70,113,122,125,179,182,214,224). B.fragilis ist außerdem resistent gegen Polymyxine (66,113,125,179,214,224), Trimethoprim, Sulfamethoxazol - Dornbusch et al. (45,46) und Phillips (140) fanden auch sulfamethoxazolempfindliche Stämme - und deren Kombination (246) sowie - infolge ß-Lactamase-Bildung - weitgehend resistent gegen Penicilline und Cephalosporine (17,18,29,63, 64,66,70,122,125,139,140,173,179-182,191,196,225,244,252). Die beste Wirkung in dieser Gruppe erzielen noch Carbenicillin (18, 46,63,64,113,140,147,173,180,181,187,214,227) und Ticarcillin (181), mit denen sehr hohe Serumspiegel erreicht werden können, außerdem neu entwickelte Substanzen wie Mezlocillin (181,227), Azlocillin (181,227) und Cefoxitin (64,180,181,225). Als therapeutisch voll wirksam haben sich bisher lediglich Clindamycin (17,18,25,29,45,46,63-65,70,113,122,125,137,140,147,173,181,182, 196,214,219,222,243,244,252) und Rifampicin (29,113,122,125,131, 140,214) sowie als bedingt wirksam Chloramphenicol (17,18,29,45, 46,63,64,70,95,113,118,122,137,140,181,182,196,214,226,252), Thiamphenicol (181,226,252), Lincomycin (18,45,77,95,96,113,122,137, 252), Erythromycin (19,45,95,96,113,115,122,125,137,140,179,214, 219,222,252), Nitrofurantoin (70,140), Fusidinsäure (116,125,140) und Tetracycline (45,95,139,140,170,191) erwiesen.

In der angloamerikanischen Literatur wurde jedoch in den letzten Jahren von einer beachtlichen Zunahme der Tetracyclinresistenz bei B.fragilis und verwandten Arten berichtet (17,18, 25,29,63,64,70,104,113,115,122,125,131,137,181,196,237,252). Eine ähnliche Entwicklung ist bisher in der Bundesrepublik nicht oder nur in sehr abgeschwächter Form zu verzeichnen gewesen (170,214, 224). Tetracycline sollten zudem möglichst nicht im Säuglings- und Kleinkindesalter angewendet werden (199,218). Von verschiedenen Autoren wurde auch ein beträchtlicher Anteil erythromycinre-

sistenter B.-fragilis-Stämme beobachtet (18,29,46,70,116,181-183, 191,196). Bei Clindamycin sind neuerdings gravierende intestinale Nebenwirkungen (Colitis pseudomembranacea, Übersicht bei 87) bekannt geworden; außerdem erreicht es ebenso wie Lincomycin keine Liquorspiegel und ist deshalb nur begrenzt einsatzfähig (63,64, 112,217). Lincomycin ist darüber hinaus bei einer nicht geringen Anzahl von B.-fragilis-Stämmen unwirksam (29,46,64,66,70,182,191, 196). Die für Rifampicin bekannte schnelle Resistenzbildung vom Einschrittyp konnte inzwischen auch bei einzelnen Bacteroides-Arten beobachtet werden (Übersicht bei 87,140). Es wird außerdem vielfach die Meinung vertreten, daß diese Substanz der Tuberkulosebehandlung vorbehalten bleiben sollte (87,199). Chloramphenicol ist wegen seiner gefürchteten potentiellen Hämatotoxizität einer strengen Indikationsstellung zu unterwerfen, d.h. die Anwendung ist auf lebensbedrohliche Anaerobierinfektionen wie Peritonitis und Hirnabszeß mit Meningitis zu beschränken (63,199,217).

Da also nur wenige Bacteroides-fragilis-wirksame Chemotherapeutika zur Verfügung stehen und diese auch noch mit einer Reihe von Einschränkungen belegt sind, ist das Bedürfnis nach neuen chemotherapeutischen Möglichkeiten offensichtlich (189,217).

Metronidazol, ein seit vielen Jahren erfolgreich gegen Trichomonas vaginalis und andere Protozoen eingesetzter Wirkstoff, ist in diesem Zusammenhang auf besonderes Interesse gestoßen. In-vitro-Untersuchungen aus neuerer Zeit und erste klinische Therapieversuche sind außerordentlich vielversprechend verlaufen, d.h. es konnte durchweg eine bakterizide Wirkung gegen B.fragilis und verwandte Bacteroides-Arten mit bei normaler Dosierung gut realisierbaren Serumspiegeln erreicht werden.

Metronidazol (1-(2'-Hydroxyäthyl)-2-Methyl-5-Nitroimidazol) wurde 1959 von Cosar und Julou (34) als neues Chemotherapeutikum beschrieben und seit dieser Zeit in der systemischen und lokalen Therapie der Trichomoniasis in großem Umfang angewandt (15,40,43, 103,152). Spätere Untersuchungen haben gezeigt, daß das Wirkungsspektrum des Metronidazols (Übersicht bei 4) auch andere Protozoen sowie Helminthen-Spezies umfaßt: So wurde über günstige Therapieresultate berichtet bei Befall mit Entamoeba histolytica (Übersicht bei 40), Lamblia intestinalis (Übersicht bei 40), Ba-

lantidium coli (75) und Dracunculus medinensis (158). DeCarneri (40) zitiert außerdem Arbeiten, wonach Metronidazol auch gegen Trypanosoma cruzi, Leishmania mexicana und L.braziliensis Aktivität entwickeln soll. Im Tierversuch ist auch Oxyuris vermicularis empfindlich (15,164). Darüber hinaus soll Metronidazol den Verlauf von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni (76) sowie Morbus Crohn (Übersicht bei 4,93) positiv beeinflussen. Bei der Behandlung von Acne vulgaris konnten ebenfalls befriedigende Ergebnisse erzielt werden (26,145).

Über die bakterizide Aktivität eines 5-Nitroimidazol-Derivates berichtete erstmals Prince (142) im Jahre 1960, dem auch die streng auf obligate Anaerobier beschränkte Wirkung aufgefallen war. 1962 konnte Shinn (166) feststellen, daß bei einer wegen Trichomonaden-Vaginitis mit Metronidazol behandelten Patientin eine zusätzlich bestehende akute Gingivitis ulcerosa ebenfalls geheilt wurde. Hiervon ausgehend testeten Davies et al. (39) 1964 zum ersten Mal die Empfindlichkeit eines Bacteroides-necrophorus-Stammes sowie die von Treponema reiteri: Beide erwiesen sich als metronidazolempfindlich. Prince et al. 1969 (143), Benazet et al. 1970 (15) sowie Füzi und Csukás 1970 (74) bestätigten mit ihren Arbeiten die Beobachtungen über die streng selektive, sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Anaerobier gerichtete Wirkung des Metronidazols und beschrieben eine hohe Resistenz der aeroben und fakultativ anaeroben Bakterien.

Die hier sich aufdrängende Frage nach dem Wirkungsmechanismus versuchten bisher mehrere, u.a. an Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica und Clostridium welchii durchgeführte Untersuchungen (51,52,99,129,186) zu beantworten: Metronidazol wird von der anaeroben Zelle - wahrscheinlich nur (oder beschleunigt (33)) in sauerstoffreier Athmosphäre (128) - bis zur Erreichung einer Sättigungskonstanten aufgenommen und von Elektronentransportproteinen mit niedrigem Redoxpotential, z.B. Ferredoxin oder Flavodoxin - die im Stoffwechsel anaerober bzw. Photosynthese treibender Organismen eine wichtige Rolle spielen (H_2-Bildung) - irreversibel reduziert. Die so reduzierten 5-Nitroimidazole scheinen an die DNA des Mikroorganismus und dessen Proteine gebunden zu werden und die Hemmung der DNA- und RNA-Synthese, d.h.

den Zelltod, zu bewirken (99,129). Es konnte ein Zusammenhang zwischen Metronidazol-Konzentration und Ausmaß dieser Hemmung festgestellt werden (99). Der wichtigste Metabolit des Metronidazols, dem die Nitro-Gruppe fehlt, erwies sich als unwirksam gegen anaerobe Mikroorganismen (99). Das Ausmaß der Aktivität eines 5-Nitroimidazols scheint direkt von der Höhe seines Redoxpotentials abhängig zu sein, d.h. von der Fähigkeit, gegenüber den Elektronentransportproteinen der anaeroben Zelle als Elektronenakzeptor zu agieren (51).

Diese spezifisch gegen anaerobe Zellen gerichtete Wirkung des Metronidazols versucht man seit einiger Zeit auch in der radiologischen Tumortherapie auszunutzen. Hypoxische Tumorzellen können nämlich u.a. durch Metronidazol radiosensibilisiert werden, m.a.W. die Rate der durch ionisierende Strahlen getöteten Tumorzellen wird bei gleicher Strahlendosis erhöht (149,193,242). Der diesem Vorgang zugrunde liegende Wirkungsmechanismus wird noch diskutiert (Übersicht bei 4,242).

Nachdem die Aktivität des Metronidazols gegen bestimmte ausschließlich anaerobe Bakterien mehrfach festgestellt worden war, folgten zahlreiche Arbeiten, die das antibakterielle Wirkungsspektrum dieser Substanz weiter abzugrenzen bzw. quantitativ zu charakterisieren versuchten und folgendermaßen zusammengefaßt werden können: Metronidazol hemmt in vitro bei therapeutisch erreichbaren Konzentrationen fast ausnahmslos alle Angehörigen der Gruppe der medizinisch wichtigen saccharolytischen intestinalen Bacteroides-Arten, inclusive B.fragilis, andere Bakteroidazeen, einschließlich Fusobacterium- und Sphaerophorus-Arten, Clostridien, nahezu alle Peptococcus-Arten, Veillonella sowie einen großen Teil der Eubacterium-, Lactobacillus- und Peptostreptococcus-Stämme; resistente Anaerobier findet man am häufigsten unter Propionibacterium-, Bifidobacterium- und Actinomyces-Arten (25,30, 44-46,63-65,69,70,74,102,116,118,125,131,134,140,147,152,157,167, 173,177,180,181,188,196,235,243-245,249).

Die ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von B. fragilis waren in der Regel mit den minimalen bakteriziden Konzentrationen (MBK) identisch oder eine MHK-Stufe niedriger als diese (70,102,131,180,235,249). Nur Wise et al. (244,245) gaben die

MBK-Werte von Bacteroides-Stämmen 2-3 Verdünnungsstufen höher an als die entsprechenden MHK-Werte. Diese Eigenschaft, die in solchem Umfang kein anderes der gegen Anaerobier eingesetzten Chemotherapeutika vorweisen kann, hat sich bereits in bestimmten klinischen Situationen, z.B. bei Endokarditis, als überaus wertvoll erwiesen (6,68-70,131,140,180,189).

Aufgrund der vielversprechenden In-vitro-Ergebnisse und der bekannten guten pharmakokinetischen Qualitäten des Metronidazols folgten in neuerer Zeit auch erste durchweg erfolgreich verlaufene Therapieversuche bei Anaerobierinfektionen verschiedener Lokalisation - hierauf wird im Rahmen der Besprechung noch näher einzugehen sein. Da außerdem in den vielen Jahren der Anwendung bei Trichomoniasis keine ernsthaften, d.h. irreversiblen Nebenwirkungen bekannt geworden sind (40,50,88,94,97,146,167,188,189,236, 248) und sich eine Resistenzentwicklung der strikten Anaerobier gegen Metronidazol bisher weder eingestellt hat noch abzeichnet (vgl. 103; Übersicht bei 97,167), wird diese Substanz vom klinisch-therapeutischen Aspekt her auch künftig eine in ihrer Bedeutung noch zunehmende Rolle spielen und ist deshalb medizinisch-bakteriologisch weiter zu erforschen bzw. zu überprüfen (139); dies gilt ganz besonders unter dem Gesichtspunkt der prospektiven Empfindlichkeitsbestimmung, deren Resultate ja schon wegen der erwähnten zeitlichen Problematik häufig die einzige Entscheidungshilfe bei der Wahl des Chemotherapeutikums liefern und somit das Schicksal vieler Anaerobierinfektionen mitbestimmen (133,165,221,226).

Neben Metronidazol gehören auch die neueren Wirkstoffe Tinidazol - dessen bakterizide Wirkung gegen B.fragilis der des Metronidazols mindestens gleichkommt (44-46,102,152,244,245,249) -, Ornidazol (59,167,249), Moxnidazol (3-(1-Methyl-5-nitro-2-imidazolyl-methylenamino)-5-morpholinomethyl-2-oxazolidinon-hydrochlorid) und Nimorazol (4-(2-(5-Nitro-imidazol-1-yl)-äthyl)-morpholin) in die Gruppe der 5-Nitroimidazol-Derivate. Letzteres hat sich seit seiner Einführung im Jahre 1969 durch DeCarneri (40) als systemisch und topisch wirksames Chemotherapeutikum gegen Trichomonaden sowie Entamoeba histolytica und Lamblia intestinalis bewährt (22,32,42,81). Nimorazol ist in sei-

ner trichomonaziden Wirkung mit dem Metronidazol vergleichbar (22, 42), zeigt aber in pharmakokinetischer Hinsicht ein teilweise abweichendes Verhalten: Nimorazol weist auch nach vaginaler Applikation systemische Wirkung auf, erreicht bei gleicher Dosierung geringfügig höhere Blutspiegel und wird weniger metabolisch inaktiviert, so daß höhere Konzentrationen aktiver Substanz im Urin erscheinen (40,42,81). Es wurden bisher keine ernsthaften Nebenwirkungen bekannt (32,40,120). Die therapeutischen Erfolge bei Gingivitis ulcerosa entsprachen denen des Metronidazols (120). Im Hinblick auf die gegen anaerobe Bakterien gerichtete Aktivität anderer 5-Nitroimidazole durchgeführte erste vergleichende In-vitro-Untersuchungen ermittelten für Nimorazol MHK-Werte im Bereich therapeutisch erreichbarer Serumspiegel bei Bacteroides-Stämmen, darunter B.fragilis, und Fusobacterium-Spezies (152,244, 245).

Für Moxnidazol wurde bisher lediglich eine trichomonazide In-vitro- und In-vivo-Wirksamkeit beschrieben sowie die Empfindlichkeit aerober und fakultativ anaerober Bakterien ausgeschlossen (108-110,155). Auch erste pharmakokinetische Studien, die ein ähnliches Verhalten von Moxnidazol und Metronidazol zeigten, liegen vor (108-111).

Angesichts der im vorhergehenden skizzierten Problematik, die die Chemotherapie von Bacteroides-fragilis-Infektionen in sich birgt, und der Anhaltspunkte, die die 5-Nitroimidazole in diesem Zusammenhang geben, erscheinen prospektive In-vitro-Untersuchungen auf Empfindlichkeit von B.fragilis-Stämmen gegenüber Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol, wie sie nachfolgend dargestellt werden, gerechtfertigt. Besondere Berücksichtigung soll dabei der Beschreibung des statistischen Zusammenhanges zwischen den angewandten Testverfahren zukommen, damit der Frage, ob die quantitierenden Methoden Reihenverdünnungs- und Agardilutionstest in der Routinediagnostik gegen den weniger aufwendigen Agardiffusionstest austauschbar sind - eine Frage, deren Beantwortung nicht nur aus unmittelbar labortechnischer Sicht, sondern auch aus klinisch-therapeutischen und Kostengründen von Interesse ist.

B. Material und Methoden

1. Stämme

Es wurden 58 Stämme der Spezies Bacteroides fragilis untersucht. 49 Stämme wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn aus pathologischem Material isoliert, das im Zeitraum von Dezember 1974 bis Juni 1976 in den Universitätskliniken Bonn und einigen auswärtigen, im Bereich der Universitätskliniken liegenden Krankenhäusern gewonnen worden war (Tabelle 1). Die übrigen 9 Stämme wurden von September 1975 bis Juni 1976 in den folgenden Kliniken bzw. Instituten isoliert:
Institut für Hygiene, Arbeitshygiene, Gesundheitsfürsorge und Medizinische Mikrobiologie der Freien Universität Berlin (Stamm-Nr. 7714),
Staatliches Hygieneinstitut Bremen (Stamm-Nr. 4734,1434,3148, 6119,4010,1603),
Zentrum für Innere Medizin der Universitätskliniken Frankfurt a.M. (Stamm-Nr. 1621),
Städtisches Krankenhaus München-Harlaching (Stamm-Nr. 10925) (Tabelle 2).

Alle Stämme wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn nach den von Werner (206,210,212-215; vgl. Einleitung) angegebenen Verfahren identifiziert.

In Tabelle 3 sind die verschiedenen klinischen Manifestationen, als deren Ätiologie die untersuchten Bacteroides-fragilis-Stämme nachgewiesen worden waren, in Gruppen zusammengefaßt.

Tabelle 1: Herkunft von 49 Bacteroides-fragilis-Stämmen, isoliert von Dezember 1974 bis Juni 1976 im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn.

Stamm-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	sonstige anaerobe Keime	Ergebnis der aeroben Kultur
05088	Blut/septische Temperaturen nach Sectio caesarea	-	-
06414	Blut/epiduraler Rückenmarkstumor, Dekubitus	-	Proteus mirabilis
02183	Milzabstrich/Bronchopneumonie, Sepsis	-	-
02311	Abszeßeiter/Wundheilungsstörung nach Tympanoplastik	-	-
02032	Bauchtranssudatabstrich/ akute perforierte Appendizitis	-	Enterokokken
4852	Blut/Divertikulitis	-	-
5413	Blut/Divertikulitis	-	-
7385	Blut/ungeklärte septische Temperaturen	-	Corynebakterien
6995	Blut/ungeklärte septische Temperaturen	-	Corynebakterien
7301	Blut/ungeklärte septische Temperaturen	-	Corynebakterien
7141	„Fistelexstirpation"	grampos. Kokken	-
08683	Op.-Abstrich Unterbauch/ Pelveoperitonitis	-	-
08624	„Abstrich"	-	-
13830	Eiter/perianaler Abszeß	-	vergrün. Streptokokken
012268	Abstrich vom Kind/ Amnionitis	-	-
015370	Plazentablut/Verdacht auf intrauterine Infektion bei Frühgeburt	grampos. Stäbchen	Staphylokokken
15846	Eiter/periproktitischer Abszeß	grampos. Kokken	-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Stamm-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	sonstige anaerobe Keime	Ergebnis der aeroben Kultur
019049	Pyovarabstrich/Pyovar und Pyosalpinx	-	-
019050	Pyovarabstrich/Pyovar und Pyosalpinx	-	-
019563	Wundsekret/Coecumanus	Peptostrepto-kokken, Cl. perfringens	-
5294	Wundabstrich/infizierter Unterschenkelstumpf	-	Staph. epider-midis, vergrün. Streptokokken
015615	Wundabstrich/Zustand nach Laparotomie	-	-
015159	Eiterabstrich/„chro-nischer Abszeß "	-	vergrün. Streptokokken
14866	subhepatischer Eiterab-strich/Peritonitis	-	Ps. aeruginosa, E. coli
08888	Tubenabstrich/Verdacht auf Genital-Tuberkulose	-	-
11724	Blut/ungeklärte sep-tische Temperaturen	-	-
3213	Vaginalabstrich	Clostridien (nicht Cl. perfringens)	Staph. epider-midis, Enterokokken
06194	Eiter/retroperitonealer Abszeß	grampos. Kokken	-
05143	Abstrich von Bauchwunde	-	-
04474	Vaginalabstrich	-	grampos. Kokken
04480	Abstrich/Zustand nach Laparotomie	-	-
05078	Sekret aus Bauchwunde	-	-
05312	Anus-praeter-Abstrich/ Adenokarzinom	-	-
4359	Eiter aus Bauchhöhle/ Peritonitis nach Appendektomie	-	-
01439	Rachenabstrich	grampos. Stäbchen	-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Stamm-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	sonstige anaerobe Keime	Ergebnis der aeroben Kultur
3648	Abstrich/Appendizitis	grampos. Kettenkokken	-
03768	„Wundabstrich"	-	Enterokokken
03770	„Wundabstrich"	-	Enterokokken
6035	Abstrich/Stumpfabszeß	-	-
5572	Abstrich/perforierte Appendizitis	-	-
06560	Blut/Sepsis, M. Hodgkin	-	E. coli
06944	Wundabstrich vom Abdomen/gallige Peritonitis	-	-
07255	Vaginalabstrich/ Vaginitis	-	grampos. Kokken u. Stäbchen
01981	Vaginalabstrich	grampos. Kokken	-
7317	Ohrabstrich vom Neugeborenen/grünes Fruchtwasser	-	grampos. Kokken
6464	Blut/Verdacht auf Sepsis	grampos. Kokken	-
18922	Wundabstrich/Fistel nach sacroabdominaler Rektumamputation	-	-
7908	Peritonealsekretabstrich	Kettenkokken	vergrün. Streptokokken, grampos. Stäbchen
7018	Eiter/Douglas-Abszeß	-	-

Tabelle 2: Herkunft von 9 Bacteroides-fragilis-Stämmen, isoliert von September 1975 bis Juni 1976 in verschiedenen auswärtigen Instituten.

Stamm-Nr.	Untersuchungsmaterial/ Diagnose oder Befund	sonstige anaerobe Keime	Ergebnis der aeroben Kultur
7714	Abstrich/periproktitischer Abszeß	ohne Angabe	
4734	Wundabstrich vom Abdomen	-	-
1434	Eiterabstrich/periproktitischer Abszeß	-	-
3148	Wundabstrich/nach BII-Operation	grampos. Kokken	-
1621	Blut/Fieber nach Nephrektomie	ohne Angabe	
6119	Blut/Cholecystitis	-	-
10925	ohne Angabe	grampos. Kettenkokken	-
4010	Abszeßabstrich/nach Appendektomie	-	vergrün. Streptokokken
1603	Abstrich/Bauchwandperforation	-	-

Tabelle 3: Klinische Manifestation von 58 Bacteroides-fragilis-Infektionen.

Krankheitsbild	Anzahl der Infektionen durch Bacteroides fragilis	davon in Reinkultur
Septikämie	13	6
oropharyngeale Infektionen	1	-
Appendizitis	4	1
Peritonitis	5	3
periproktitischer und perianaler Abszeß	3	1
andere intraabdominelle Eiterungsprozesse	2	1
Infektionen des weiblichen Genitaltraktes	7	3
Wundinfektionen nach Laparotomie	5	3
andere Haut- und Wundinfektionen	9	6
sonstige Infektionen	4	2
ohne Angaben	5	

2. Testsubstanzen

Als Testsubstanzen standen zur Verfügung:
Metronidazol (Handelsname „Clont") der Firma Bayer AG, Leverkusen, Charge-Nr. Pt.347612,
Moxnidazol der Firma Schering AG, Berlin, Charge-Nr. 108 und
Nimorazol (Handelsname „Acterol forte") der Firma Paul Lappe, Bensberg, Charge-Nr. C 1806.

Der Aktivitätsgrad dieser drei vollsynthetischen Substanzen beträgt entsprechend 1000 µg/mg.

3. Methoden

Die Empfindlichkeit der aufgeführten Bacteroides-fragilis-Stämme gegen Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol wurde im Reihenverdünnungs-, Agardilutions- und Agardiffusionstest parallel geprüft.

Die Versuche wurden von Juli bis September 1976 durchgeführt, und zwar gemeinsam mit Stein (174) an insgesamt 100 Bacteroides-Stämmen.

a. Reihenverdünnungstest

Röhrchen mit 4,3 ml unmittelbar zuvor autoklavierter Thioglykolatbouillon (Difco) wurden mit jeweils 0,5 ml einer frisch in agarfreier Thioglykolatbouillon (Merck) in geometrischer Verdünnungsreihe hergestellten Metronidazol-, Moxnidazol- bzw. Nimorazollösung versetzt. Danach wurden die Röhrchen mit jeweils 0,2 ml einer 48 h bei 37°C bebrüteten Rosenowbouillonkultur (10) des Teststammes beimpft, so daß die Röhrchen jeder Versuchsreihe bei einer initialen Keimdichte von etwa 10^8 Keimen/ml die Testsubstanz in Konzentrationen von 256 µg/ml bis 0,03 µg/ml enthielten. Unmittelbar anschließend wurde der Inhalt jedes Röhrchens durchmischt, die Röhrchen zur Herstellung und Erhaltung der Anaerobiose mit sterilem Paraffin überschichtet und bei 37°C im Wärmeschrank bebrütet. Als Wachstumskontrolle dienten zwei Röhrchen mit jeweils 4,5 ml Thioglykolat-Bakterien-Suspension sowie 0,5 ml

agarfreier Thioglykolatbouillon ohne Chemotherapeutikum, von denen das eine in den Kühlschrank und das andere ebenfalls in den Brutschrank bei 37°C gestellt wurde. Zusätzlich wurde für jeden Stamm ein Kontrollröhrchen bebrütet, dem statt der 0,5 ml Substanzlösung die gleiche Menge einer 10%igen Dimethylsulfoxid-Lösung beigegeben worden war, da das Metronidazol bei der Herstellung der Stammlösung ebenfalls in 10%iger Dimethylsulfoxid-Lösung aufgelöst wurde. Für die Reinheitskontrolle wurde von jedem Stamm ein mikroskopisches Grampräparat angefertigt sowie eine aerob bebrütete Pepton-Schafblutagar-Platte und eine anaerob bebrütete Hefeextrakt-Cystein-Schafblutagar-Platte angelegt.

Die Ablesung der Teströhrchen erfolgte, wenn das bebrütete chemotherapeutikumfreie Kontrollröhrchen deutliches Wachstum durch starke Trübung erkennen ließ, d.h. nach 12-15 h. Als minimale Hemmkonzentration (MHK) wurde die niedrigste Chemotherapeutikumkonzentration bestimmt, die zum Ablesungszeitpunkt gerade noch wachstumshemmend wirkte (19,86,89,114,211,226,234).

b. Agardilutionstest

Mit 9,6 ml im Wasserbad verflüssigten Hefeextrakt-Cystein-Agars (10) wurden 1,2 ml durch Einfrieren lysiertes Hammelblut und jeweils 1,2 ml einer frisch in agarfreier Thioglykolatbouillon (Merck) in geometrischer Verdünnungsreihe hergestellten Metronidazol-, Moxnidazol- bzw. Nimorazollösung versetzt, durchmischt und in Petrischalen von 90 mm Durchmesser gegossen. Die Platten jeder Versuchsreihe enthielten das jeweilige Chemotherapeutikum in Konzentrationen von 256 µg/ml bis 0,03 µg/ml. Die Beimpfung mit einer 1:100 in regeneriertem Rosenowmedium ohne Hirn und ohne Marmorpulver verdünnten 48 h bei 37°C bebrüteten Rosenowbouillonkultur des Teststammes wurde mit einer kalibrierten Öse ausgeführt. Die Einsaat betrug etwa 10^5 Keime.

Nach 48 h anaerober Bebrütung in GasPak-Töpfen (Baltimore Biological Laboratories, Baltimore, Md.) bei 37°C konnte auf den Platten Wachstum bzw. Wachstumshemmung abgelesen werden. Die niedrigste Chemotherapeutikumkonzentration, die anaerobes Oberflächenwachstum vollständig unterdrückte, galt als MHK (86,114,211, 227).

c. Agardiffusionstest

Hefeextrakt-Cystein-Blutagar-Platten in 5 mm hoher Schicht wurden mit 1:100 verdünnten Rosenowbouillonkulturen mit Hilfe von sterilen Wattestäbchen gleichmäßig beimpft. Die Rosenowbouillonkulturen waren zuvor 48 h bei 37°C bebrütet und anschließend in regeneriertem Rosenowmedium ohne Hirn und ohne Marmorpulver verdünnt worden. Auf diese Weise konnten dicht stehende, aber nicht konfluierende Kolonien erzielt werden. Die Platten wurden mit jeweils drei 2 µg Testsubstanz bzw. einem 20 µg Testsubstanz enthaltenden Testblättchen belegt und danach 48 h bei 37°C in GasPak-Töpfen anaerob bebrütet. Die Testblättchen von 6 mm Durchmesser (Schleicher & Schüll, Cassel/Einbeck) waren mit Hilfe von Mikroliter-Pipetten mit jeweils 10 µl (entsprechend 2 bzw.20 µg) Metronidazol-, Moxnidazol- bzw. Nimorazollösung beschickt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet worden.

Nach der angegebenen Bebrütungszeit wurden die meist deutlich abgegrenzten Hemmhöfe ausgemessen. Bei unscharf begrenzter Wachstumsreduktion wurde der Durchmesser der 80%-Hemmung angegeben (54,86,114,211,219,225,226).

d. Statistische Berechnungen

Die statistische Beziehung der Wertepaare MHK und Hemmhofdurchmesser wurde anhand von Berechnungen der Regression und Korrelation untersucht. Dazu wurden die MHK-Werte der 58 B.-fragilis-Stämme transformiert nach $x = {}_2\log \text{MHK} + 9$ und mit den dazugehörigen Hemmhofdurchmessern y zu jeweils 58 Meßwertpaaren pro Substanz, Verdünnungstest und Testblättchenbeschickung zusammengestellt (54,106). Die Berechnung der Regressionsgeraden $y = a + bx$ und $x = a' + b'y$ sowie der Korrelationskoeffizienten r wurde mit dem Tischrechner Victor 3600 nach den von Sachs (156) angegebenen Formeln durchgeführt.

C. Ergebnisse

1. Verdünnungsversuche

Im Reihenverdünnungstest wurden bei den 58 untersuchten Bacteroides-fragilis-Stämmen MHK-Werte für Metronidazol zwischen 2 µg/ml und 16 µg/ml, für Moxnidazol zwischen 4 µg/ml und 64 µg/ml sowie für Nimorazol zwischen 4 µg/ml und 32 µg/ml gefunden (Tabelle 4). Bei Metronidazol wiesen 6, bei Moxnidazol 18 und bei Nimorazol 51 Stämme MHK-Werte auf, die höher als 4 µg/ml lagen. Lediglich ein Stamm konnte erst durch 64 µg/ml Moxnidazol gehemmt werden. Der Medianwert fiel bei allen drei Substanzen mit dem Häufigkeitsmaximum zusammen und betrug für Metronidazol 4 µg/ml (48,3% der MHK-Werte), Moxnidazol 8 µg/ml (50%) und Nimorazol 16 µg/ml (56,9%) (Tabelle 5). Diese Verteilung und der Verlauf der Summenprozentkurven (Abb. 1) lassen erkennen, daß die Moxnidazol-MHK-Werte um 1-2 Stufen und die Mehrzahl der Nimorazol-MHK-Werte um 2 Stufen höher lagen als die MHK-Werte für Metronidazol.

Im Agardilutionstest wurden MHK-Werte für Metronidazol und Moxnidazol zwischen 0,125 µg/ml und 1 µg/ml sowie für Nimorazol zwischen 0,5 µg/ml und 4 µg/ml gefunden (Tabelle 4). Somit wurden alle Stämme durch Konzentrationen nicht über 4 µg/ml gehemmt. Auch hier fielen die Häufigkeitsmaxima der MHK-Werte mit dem jeweiligen Median zusammen: 0,5 µg/ml (67,2%) für Metronidazol, 0,5 µg/ml (70,7%) für Moxnidazol und 1 µg/ml (75,9%) für Nimorazol (Tabelle 5). Die MHK-Werte von Metronidazol und Moxnidazol verteilten sich annähernd gleich, während die überwiegende Mehrzahl der Nimorazol-MHK-Werte eine, z.T. auch zwei Verdünnungsstufen höher lagen (Abb. 2).

Die Ergebnisse aus dem Reihenverdünnungstest und Agardilutionstest zeigten für Metronidazol und Nimorazol regelmäßig Abweichungen von 3-4 und für Moxnidazol wenigstens 4-5 MHK-Stufen an.

Tabelle 4: Metronidazol-, Moxnidazol- und Nimorazolempfindlichkeit von 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen im Reihenverdünnungstest (RVT) und Agardilutionstest (ADT).

Chemotherapeutikum	Test	Anzahl der pro MHK-Wert (µg/ml) gehemmten Stämme									
		0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
Metronidazol	RVT					24	28	4	2		
	ADT	2	8	39	9						
Moxnidazol	RVT						10	29	16	2	1
	ADT	2	10	41	5						
Nimorazol	RVT						7	15	33	3	
	ADT			11	44	2	1				

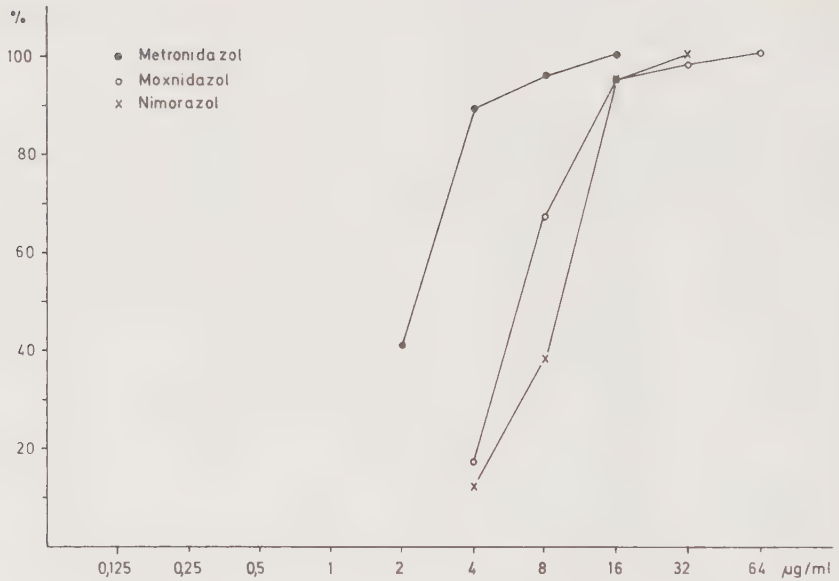

Abb. 1: Metronidazol-, Moxnidazol- und Nimorazolempfindlichkeit von 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen im Reihenverdünnungstest (kumulative Prozentsätze gehemmter Stämme).

Tabelle 5: Verteilung der MHK-Werte von 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen gegen Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol im Reihenverdünnungstest (RVT) und Agardilutionstest (ADT).

Chemotherapeutikum	Test	MHK-Werte (µg/ml) Spannweite	Häufigkeitsmaximum	Median
Metronidazol	RVT	2-16	4 (48,3%)	4
	ADT	0,125- 1	0,5 (67,2%)	0,5
Moxnidazol	RVT	4-64	8 (50,0%)	8
	ADT	0,125- 1	0,5 (70,7%)	0,5
Nimorazol	RVT	4-32	16 (56,9%)	16
	ADT	0,5- 4	1 (75,9%)	1

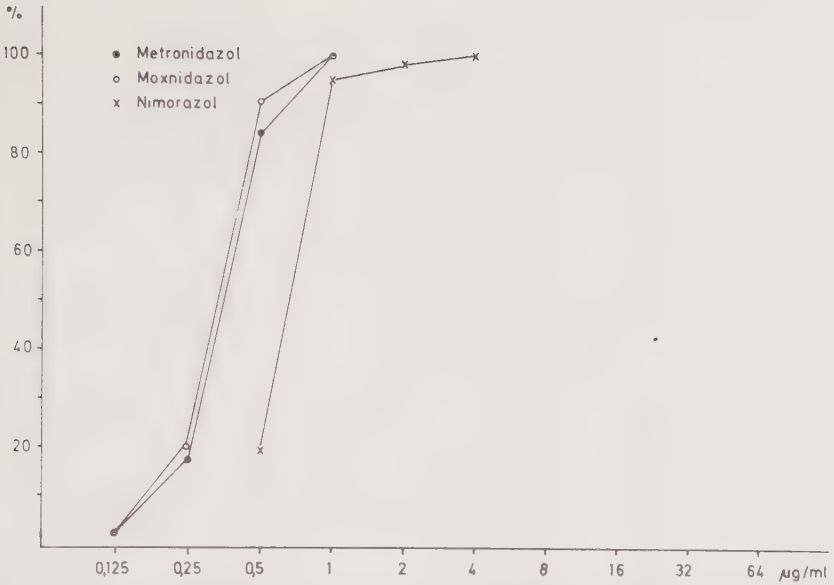

Abb. 2: Metronidazol-, Moxnidazol- und Nimorazolempfindlichkeit von 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen im Agardilutionstest (kumulative Prozentsätze gehemmter Stämme).

2. Agardiffusionstest

Tabelle 6 und Abb. 3 geben die Verteilung der in Klassen zusammengefaßten Hemmhofdurchmesser bzw. deren kumulative Prozentsätze wieder. Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurde bei 10 Stämmen Wachstum bis an das 2 µg-Nimorazol-Testblättchen beobachtet; mit 20 µg-Nimorazol- sowie Metronidazol- und Moxnidazol-Testblättchen konnten jedoch bei allen 58 B.-fragilis-Stämmen Hemmhöfe erzeugt werden. Im Agardiffusionstest mit 20 µg-Testblättchen zeigte sich ein weitgehend gleichartiges Verhalten der Keime gegenüber den drei Chemotherapeutika; die größten Hemmhöfe erzielte aber auch hier Metronidazol mit 70-35 mm, es folgten Moxnidazol mit 65-34 mm und Nimorazol mit 60-24,5 mm (Tabelle 7). Bei den 2 µg-Testblättchen waren die Hemmhöfe mit Metronidazol und Moxnidazol im Ver-

Tabelle 6: Metronidazol-, Moxnidazol- und Nimorazolempfindlichkeit von 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen im Agardiffusionstest.

Chemotherapeutikum	Beschickung der Testblättchen	Anzahl der pro Hemmhofklasse (mm) gehemmten Stämme									
		75-67,6	67,5-60,1	60-52,6	52,5-45,1	45-37,6	37,5-30,1	30-22,6	22,5-15,1	15-7,6	7,5-0
Metronidazol	20 µg	1	3	3	5	42	4				
	2 µg				1		10	38	9		
Moxnidazol	20 µg		4	3		28	23				
	2 µg					3	4	37	14		
Nimorazol	20 µg			1	6	24	26	1			
	2 µg							6	30	12	10

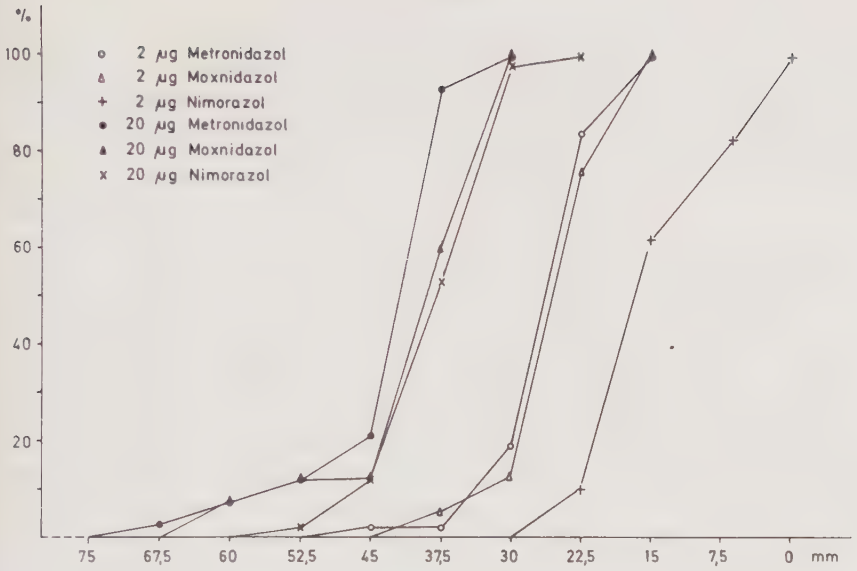

Abb. 3: Metronidazol-, Moxnidazol- und Nimorazolempfindlichkeit von 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen im Agardiffusionstest (kumulative Prozentsätze in Hemmhofklassen eingeteilter Stämme).

Tabelle 7: Verteilung der Hemmhofdurchmesser von 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen gegen Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol im Agardiffusionstest.

Chemotherapeutikum	Beschickung der Testblättchen	Hemmhofdurchmesser (mm) Spannweite	Häufigkeitsmaximum	Median
Metronidazol	20 µg	35-70	40 (13,8%)	42
	2 µg	16-46	26 (13,8%)	26
Moxnidazol	20 µg	34-63	40 (12,1%)	38,5
	2 µg	16,5-43	23,5 (15,5%)	24,5
Nimorazol	20 µg	24,5-60	37;38(12,1%;12,1%)	38
	2 µg	6-28,5	6 (17,2%)	16

lauf der Summenprozentkurven deutlich 1-2 Klassen größer als mit Nimorazol (Abb. 3).

Die unterschiedliche Beschickung der Testblättchen, 2 µg bzw. 20 µg, führte bei Metronidazol und Moxnidazol zu Ergebnisdifferenzen von etwa 2-3, bei Nimorazol 3-4 Hemmhofklassen.

3. Beziehung zwischen Hemmhof und MHK

Die Einordnung der Ergebnisse des standardisierten Agardiffusionstests in die Kategorien „empfindlich", „mäßig empfindlich" und „resistent" kann nur in Korrelation zu dem Ergebnis des Reihenverdünnungs- oder Agardilutionstests erfolgen. Dazu wurden die MHK-Werte der 58 B.-fragilis-Stämme mit den dazugehörigen Hemmhofdurchmessern zu jeweils 58 Meßwertpaaren pro Substanz, Verdünnungstest und Testblättchenbeschickung zusammengestellt und die Regressionsgeraden sowie die Korrelationskoeffizienten berechnet. Dabei ergaben sich die in Tabelle 8 aufgeführten Parameter der Regression und Korrelation.

Tabelle 8: Beziehung zwischen MHK im Reihenverdünnungstest (RVT) bzw. Agardilutionstest (ADT) und Hemmhofdurchmesser bei 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen (Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten).

Chemotherapeutikum	Beschickung der Testblättchen	Test	y = a + bx		x = a´+ b´y		
			a	b	a´	b´	r
Metronidazol	20 µg	RVT	41,352	0,260	10,606	0,003	0,026
	20 µg	ADT	49,284	-0,647	8,179	-0,005	-0,058
	2 µg	RVT	27,519	-0,095	10,786	-0,002	-0,015
	2 µg	ADT	43,296	-2,113	9,026	-0,041	-0,293
Moxnidazol	20 µg	RVT	45,120	-0,360	12,417	-0,005	-0,041
	20 µg	ADT	35,453	0,672	7,651	0,005	0,057
	2 µg	RVT	18,775	0,565	11,790	0,017	0,098
	2 µg	ADT	33,986	-1,059	8,284	-0,017	-0,135
Nimorazol	20 µg	RVT	32,640	0,512	12,187	0,009	0,069
	20 µg	ADT	56,966	-2,017	9,555	-0,017	-0,187
	2 µg	RVT	19,775	-0,338	12,639	-0,006	-0,044
	2 µg	ADT	46,181	-3,451	9,300	-0,027	-0,306

D. Besprechung

Bei der Besprechung der vorliegenden Ergebnisse sollen die nachfolgend angeführten Gesichtspunkte besonders berücksichtigt werden:
Im Vordergrund des klinischen Interesses steht die Beurteilung der Empfindlichkeit des untersuchten Keimmaterials gegenüber Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol. Sie schließt zum einen den Vergleich der Ergebnisse untereinander ein, die mit den verschiedenen 5-Nitroimidazolen gewonnen wurden, zum anderen die Frage, ob Bacteroides fragilis bzw. sonstige saccharolytische Bacteroides-Arten, also die Angehörigen der sog. Fragilis-Gruppe, Unterschiede im Empfindlichkeitsverhalten aufweisen. Dies ist eine Frage, die sich gerade auch mit Blick auf die Literatur stellt und zu deren Beantwortung ebenfalls die Befunde anderer Autoren herangezogen werden können.

Die angestrebte Beurteilung der Ergebnisse schließt auch einen Vergleich mit den bisher vorgelegten pharmakokinetischen Daten ein.

Mehr unter methodischem Aspekt wird im Zusammenhang mit den Resultaten anderer Untersucher auch auf den Einfluß von Modifikationen der angewandten Testverfahren und der diesen Ergebnissen zugrunde liegenden Differenzierungsschemata einzugehen sein.

Von besonderer Bedeutung aus klinisch-bakteriologischer Sicht, aber durchaus nicht ohne therapeutische Konsequenz, ist schließlich die Frage nach dem statistischen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Testmethoden. Mit ihrer Beantwortung sollte geklärt werden, ob der im Gegensatz zu den Verdünnungstests relativ wenig aufwendige anaerobe Agardiffusionstest zur routinemäßigen 5-Nitroimidazol-Empfindlichkeitsbestimmung geeignet ist; speziell dazu könnte auch der Vergleich der Reagibilität verschiedener Angehöriger der sog. Fragilis-Gruppe Auskunft geben.

Voraussetzung für die Bewertung der In-vitro-Chemotherapeutika-Empfindlichkeit von Mikroorganismen ist definitionsgemäß die Kenntnis entsprechender pharmakokinetischer In-vivo-Daten für den Makroorganismus. Meist orientieren sich die Grenzen „empfindlich",

„mäßig empfindlich" und „resistent" an den mittleren Konzentrationen des Chemotherapeutikums, die eine gewisse Zeit im Serum erreichbar sind (106,132). Anhand der Verdünnungstests bzw. der Hemmwerte können dann die Erregerstämme direkt eingeordnet werden (auf die Problematik der Einordnung von Ergebnissen des Agardiffusionstests wird später noch eingegangen). Den ersten Versuch in dieser Hinsicht mit Bacteroides-Spezies gegenüber Metronidazol unternahmen 1972 Tally et al. (188). Ihnen zufolge läge die Grenze (breakpoint) für empfindliche Keime dieser Gruppe bei 6,2 µg/ml, d.h. alle Stämme, deren MHK-Werte kleiner oder gleich groß sind, würden als empfindlich einzustufen sein. Mäßig empfindliche Stämme würden MHK-Werte bis 50 µg/ml, resistente solche über 50 µg/ml aufweisen. Die Autoren gründeten ihre Einteilung auf die Befunde von Kane et al. (105) sowie Davies (38), die nach oraler Applikation von 3x täglich 200 mg Metronidazol Serumspiegel von 6,1-9,8 µg/ml bzw. nach Verabreichung von 4x täglich 1 g Metronidazol Serumspiegel von 15-72,5 µg/ml gemessen hatten.

In einer Zusammenfassung der bis 1975 veröffentlichten Daten zur Aktivität von Metronidazol gegen anaerobe Bakterien teilten Reynolds et al. (152) 1052 von 1071 getesteten Stämmen als empfindlich ein unter Zugrundelegung eines Breakpoints von 12,5 µg/ml bzw. 16 µg/ml, der wiederum auf Befunde von DeCarneri et al. (42) zurückging, die bei vier Versuchspersonen nach einmaliger Gabe von 1 g Metronidazol bzw. Nimorazol durchschnittliche Serummaximalspiegel von etwa 15,5 µg/ml bzw. 17 µg/ml festgestellt hatten.

Daneben liegen zahlreiche weitere Angaben zur Pharmakokinetik von Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol vor:
Kane et al. (105) fanden 1 h bzw. 2 h nach oraler Applikation einer Einzeldosis von 200 mg Metronidazol mittlere Serumkonzentrationen von 4,8 µg/ml bzw. 4,5 µg/ml. DeCarneri et al. (40,42) konnten 1 h nach oraler Verabreichung von 250 mg Metronidazol bzw. Nimorazol mittlere Serumkonzentrationen von 3,5 µg/ml bzw. 5,5 µg/ml, Ralph et al. (146,148) 4 h danach mittlere Serumspiegel von 3,5 µg Metronidazol/ml feststellen. Bei einer Dosierung von 3x täglich 250 mg Metronidazol 7 Tage lang (entspricht der bei Trichomoniasis angezeigten Standarddosierung (195)) fanden dieselben Autoren am 3. Tag vor der ersten Gabe durchschnittliche minimale Serum-

konzentrationen von 3,9 µg/ml bzw. 5,7 µg/ml vor der dritten Gabe. Nach 4x täglich 500 mg Metronidazol konnten sie am 3. Tag vor der ersten Gabe durchschnittliche minimale Serumspiegel von 13,1 µg/ml und solche von 21,3 µg/ml vor der dritten Gabe messen. Welling und Monro (200) nannten für eine Dosierung von 400 mg Metronidazol/Tag Serumkonzentrationen im steady state von 2,47 µg/ml bis 7,07 µg/ml. Keßler et al. (109) ermittelten nach oraler Verabreichung von 500 mg, 1 g bzw. 2 g Moxnidazol maximale Serumspiegel von 8,6 µg/ml, 23,6 µg/ml bzw. 49,3 µg/ml. Nach einmaliger Gabe von 1 g Metronidazol fanden Wood und Monro (247) maximale Serumspiegel von 40 µg/ml sowie Willis et al. (239) 30 µg/ml. 24 h nach Verabreichung von 2 g Metronidazol konnten ebenfalls Willis et al.(Study Group, 177) sowie Csonka (37) noch mittlere Serumspiegel von 20 µg/ml bzw. 16 µg/ml nachweisen. Im Rahmen der Anwendung von Metronidazol als Radiosensibilisator wurden von Urtasun et al.(193) 1/2-2 h nach oraler Applikation von 2,5 g/m^2 Körperoberfläche Blutkonzentrationen von 68-130 µg/ml gemessen. Weitere Untersuchungen derselben Autoren, in deren Verlauf bereits Blutspiegel von annähernd 250 µg/ml erreicht worden sein sollen, werden z.Z. noch durchgeführt. Schließlich liegt ein Bericht von Davies (38) vor, der nach Tagesdosen von 4x 1 g Metronidazol den Serumkonzentrationen vergleichbare Liquorspiegel von 58 µg/ml und 80 µg/ml bestimmte.

Pharmakokinetische Daten nach intravenöser Applikation wurden erstmals von Selkon et al. (163) gewonnen. Nach Infusion von 600 mg Metronidazol 8-stündlich über jeweils 20 Min. betrug die mittlere Serumkonzentration nach 1 h 35,2 µg/ml, nach 4 h 33,9 µg/ml und nach 8 h 23,7 µg/ml (97).

Die Konzentrationen der aktiven 5-Nitroimidazole im Urin wurden ebenfalls mehrfach untersucht (vgl. auch 81,105,148,172): DeCarneri et al. (40,42) ermittelten für Metronidazol 40% und für Nimorazol 55% Exkretion im 24 h-Urin nach Verabreichung von jeweils 250 mg, während Taylor et al.(190) ebenso wie Ralph et al.(146) nach Gabe von 3x täglich 250 mg Metronidazol nur etwa 15% aktive Substanz im 24 h-Urin nachweisen konnten. Keßler et al.(109,111) fanden nach Moxnidazolapplikation von 500 mg entsprechende Werte von durchschnittlich 21,7% für den 24 h-Urin und 26,4% für den 48 h-Urin.

Die Proteinbindung als wichtiger Maßstab für die Bewertung der Serumspiegel wird bei Metronidazol von Taylor et al. (190)

mit ungefähr 20% angegeben; Ralph et al. (146) konnten keine Proteinbindung feststellen.

Vielzahl und Art der angeführten Daten lassen, auch unter Einbeziehung darüber hinaus in der Literatur angegebener Parameter der Pharmakokinetik, insgesamt den Schluß zu, daß Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol pharmakokinetisch nur wenig verschieden sein dürften.

Die Festlegung von Breakpoints erscheint angesichts des weiten Spektrums der in Abhängigkeit von der jeweiligen Dosierung erreichbaren Serumkonzentrationen und der relativ geringen Anzahl mit hohen Dosen durchgeführter therapeutischer Studien einerseits kaum möglich, andererseits aber hinsichtlich der ermittelten MHK-Werte auch nicht unbedingt erforderlich. Die minimalen Hemmkonzentrationen der 58 untersuchten Bacteroides-fragilis-Stämme lagen im Reihenverdünnungs- bzw. Agardilutionstest mit Metronidazol zwischen 2 µg/ml und 16 µg/ml bzw. 0,125 µg/ml und 1 µg/ml, mit Moxnidazol zwischen 4 µg/ml und 64 µg/ml bzw. 0,125 µg/ml und 1 µg/ml, mit Nimorazol zwischen 4 µg/ml und 32 µg/ml bzw. 0,5 µg/ml und 4 µg/ml (Tabelle 5). Demnach könnten eigentlich alle untersuchten B.-fragilis-Stämme gegenüber Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol im Reihenverdünnungs- und Agardilutionstest als empfindlich bezeichnet werden. In der Empfindlichkeit der Keime gegenüber den verschiedenen Testsubstanzen läßt sich zwar eine teilweise deutliche Abstufung erkennen - die Moxnidazol- und Nimorazol-MHK-Werte im Reihenverdünnungstest liegen um durchweg 1-2 Stufen und die Mehrzahl der Nimorazol-MHK-Werte im Agardilutionstest um 2 Stufen höher als die jeweiligen Metronidazol-Werte -, steckt man jedoch den entsprechenden Variationsbereich auf der MHK-Skala ab, so stellen die beobachteten Abweichungen aus klinischer Sicht eigentlich nicht den entscheidenden Faktor bei der Bewertung der untersuchten 5-Nitroimidazole dar.

Mit den Tabellen 9-14 soll ein Überblick bzw. ein Vergleich der bisher veröffentlichten mit den eigenen Befunden ermöglicht werden. Gut vergleichbar sind die eigenen Ergebnisse mit denen von Stein (174), der von kongruenten Methoden sowohl der Keimdifferenzierung als auch der Empfindlichkeitsbestimmung ausgegangen

ist und zu gleicher Zeit damit gearbeitet hat. Die MHK-Werte der 58 B.-fragilis-Stämme im Agardilutionstest mit Metronidazol sind nahezu identisch mit den Hemmkonzentrationen der von Stein (174) untersuchten Populationen (Tabelle 9).

Einem Vergleich mit den Ergebnissen der anderen Autoren sind allerdings einige einschränkende Momente voranzustellen, vor allem was die jeweils zugrunde liegenden Differenzierungsverfahren und Klassifizierungsschemata, aber auch die Modifikationen der Untersuchungsmethoden zur Empfindlichkeitsbestimmung betrifft. Die Mehrzahl der Autoren hat die von ihnen untersuchten Bacteroides-fragilis-Stämme mehr oder weniger streng nach den Prinzipien von Holdeman und Moore (92) bzw. Finegold et al. (66), Sutter und Finegold (179) sowie Sutter et al. (178) differenziert und klassifiziert (25,30,44-46,249 bzw. 70,102,125,131,147,180,181,188), d.h. u.a., daß dem Bacteroides-fragilis-Begriff hier sog. Subspezies subsumiert wurden (vgl. Einleitung). Die von Ferguson und Smith (59) aufgrund „standardisierter biochemischer Reaktionen" identifizierten B.-fragilis-Stämme, das von Staneck et al. (173) sowie Washington et al. (196) nach Dowell und Hawkins (47) differenzierte Keimmaterial, die von Leigh (116) nach Cowan und Steel (36) differenzierten Bacteroides-Spezies sowie die Keime, die lediglich aufgrund ihres Resistenzverhaltens identifiziert wurden (z.T. 152;244) oder deren Differenzierung von Phillips (140), Whelan et al. (235), Long et al. (118) sowie Füzi und Csukás (74) nicht näher beschrieben wurde, sind ebenfalls nur sehr bedingt untereinander und mit dem hier untersuchten B.-fragilis-Kollektiv vergleichbar. Über den Einfluß individueller Modifikationen der zur Empfindlichkeitsbestimmung von B.fragilis angewandten Testmethoden bezüglich Medium, Bebrütungszeit und Zusammensetzung der anaeroben Gasatmosphäre auf den Ausfall der Untersuchungsbefunde liegen im Zusammenhang mit 5-Nitroimidazolen bisher lediglich die Angaben von Ferguson und Smith (59) vor, wonach Variationen des Medium-pH von 5,5-8,0 ebenso wie CO_2-Konzentrationsunterschiede in der Gaszusammensetzung von 2,5%-10% ohne Wirkung auf die Hemmwerte geblieben seien. Auch über den Einfluß der Inoculumgröße wurden erste Aussagen gemacht: Wise et al. (244,245) konnten gegenüber Metronidazol und Nimorazol mit einer um den Faktor 1000

vergrößerten Keimeinsaat die In-vitro-Empfindlichkeit von Bacteroides-Spezies im Agardilutionstest um 3-4 Hemmstufen senken (Tabellen 9,11). Werner (221) prüfte mit einem speziellen Plattentest die Abhängigkeit der Chemotherapeutikaempfindlichkeit eines B.-fragilis- und eines B.-thetaiotaomicron-Stammes von der initialen Keimdichte. Dabei stellte sich heraus, daß die MHK-Werte des Metronidazols am stärksten beeinflußt wurden: Keimkonzentrationen von 10^2-10^7 B.fragilis pro ml bewirkten MHK-Werte zwischen 2 µg/ml und mehr als 32 µg/ml. Aufgrund dieser Befunde wurden Angaben zum Inoculum, soweit sie von den Autoren gemacht worden sind, in die Tabellen 9-14 aufgenommen und entsprechend in die Diskussion einbezogen.

Unter den genannten Voraussetzungen ist der weitere Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersucher zu sehen: Tabelle 9 zeigt von den eigenen Befunden teilweise abweichende Ergebnisse. Bei Sutter und Finegold (181), Chow et al. (30), Finegold und Sutter (70), Nastro und Finegold (131), Staneck und Washington (173) sowie Tally et al. (188) findet sich eine fast uniforme Öffnung der MHK-Skala um 4-5 Stufen nach rechts, von der in der Regel etwa die Hälfte der Stämme betroffen ist. Chow et al. (30) berichteten sogar von 5 B.-fragilis-Stämmen, die mit Hemmkonzentrationen von 100 µg Metronidazol/ml und mehr als resistent anzusehen sind. Die Ergebnisse von Leigh (116) und Wüst (249), die mit einem Inoculum von etwa 10^3 Keimen bzw. $2x10^3$-$2x10^4$ Keimen gearbeitet haben, unterscheiden sich nicht von den MHK-Werten, die mit der gebräuchlichen Keimeinsaat von etwa 10^5 Keimen erzielt wurden. Ebenfalls im üblichen Bereich lagen die Werte, die Wise et al. (244) mit 10^5 Keimen ermittelt haben; dagegen bewirkte die Reduktion des Inoculums auf 10^2 Keime die bereits besprochene relative Zunahme der In-vitro-Empfindlichkeit.

Für Moxnidazol liegen zum gleichen Test lediglich die Ergebnisse von Stein (174) vor (Tabelle 10). Die von ihm untersuchten Kollektive vorwiegend saccharolytischer intestinaler Bacteroides-Spezies bieten in bezug auf die Werte der hier getesteten 58 B.-fragilis-Stämme eine fast deckungsgleiche MHK-Verteilung. Ganz ähnlich sind die Verhältnisse auch bei Nimorazol (Tabelle 11). Die Arbeiten von Reynolds et al. (152) sowie Wise et al. (244)

Tabelle 9: Die Metronidazolempfindlichkeit der Bacteroides-Gruppe im Agardilutionstest nach Befunden verschiedener Autoren (kumulative Prozentsätze empfindlicher Stämme).

Autor	Teststämme	Keimeinsaat	MHK-Werte (µg/ml)							
			⩽0,25	0,5	1	2	4	8	16	⩾32
Dornbusch u. Nord (44)	66 B.fragilis		38	82	99	100				
Dornbusch et al. (46)	60 B.fragilis		42	60	80	85		87		100
Jokipii u. Jokipii (102)	42 B.fragilis	ca. 10^5	5	41	88	100				
Phillips (140)	70 B.fragilis	ca. 10^5	10	53	97			100[1]		
Reynolds et al. (152)	59 B.fragilis	ca. 10^5	51	92	98		100			
Sutter u. Finegold (181)	76 B.fragilis	ca. 10^5	1	12	28	57	86	99	100	
Wise et al. (244)	40 Bacteroides spp.	ca. 10^2	100							
"	20 Bacteroides spp.	ca. 10^5		15	20	40	100			
Stein (174)	18 B.thetaiotaomicron	ca. 10^5	17	33	83	100				
"	18 B.vulgatus	ca. 10^5	22	89	100					
"	6 Bacteroides spp.	ca. 10^5	49	66	83	100				
Eigene Befunde	58 B.fragilis	ca. 10^5	17	84	100					

[1] MHK ⩾8 (höhere Konzentrationen wurden nicht getestet)

Tabelle 9 (Fortsetzung)

Autor	Teststämme	Keimeinsaat	MHK-Werte (µg/ml)							
			≤0,2	0,4	0,8	1,6	3,1	6,2	12,5	≥25
Chow et al.(30)	41 B.fragilis	ca. 10^5		12	51	66	86	88		100
Ferguson u. Smith(59)	60 B.fragilis	[2]	2	22	73	100				
Finegold u. Sutter(70)	48 B.fragilis	ca. 10^5	2	21	44	71	96	98		100
Leigh(116)	106 Bacteroides spp.	ca. 10^3		10	33	87	92			100
Nastro u. Finegold(131)	35 B.fragilis	ca. 10^5	3	23	43	74	97	100		
Staneck u. Washington(173)	70 B.fragilis	ca. 10^5	3	4	7	29	43	83	100	
Tally et al.(188)	13 B.fragilis	ca. 10^5		15	46	61	92			100
Wüst(249)	39 B.fragilis	$2x10^3$-$2x10^4$	15	38	62	90	100			
			0,16	0,3	0,6	1,2	2,5			
Whelan u. Hale(235)	23 B.fragilis		4	13	65	96	100			
			0,25-1			≤2		≤8		
Busch et al.(25)	32 B.fragilis	ca. 10^5						100		
Dornbusch et al.(45)	[3]	[2]		100						
Sutter u. Finegold(180)	26 B.fragilis	ca. 10^5						100		
Füzi u. Csukás(74)	10 Bacteroides spp.					100				

[2] die Keime wurden in einer Konzentration von $1x10^6$/ml mit einem Denley "Multipoint" inoculator (59) bzw. Steers replicator (45) aufgebracht

[3] angegeben wurden 83-95 B.-fragilis-Stämme

Tabelle 10: Die Moxnidazolempfindlichkeit der Bacteroides-Gruppe im Agardilutionstest nach Ergebnissen von Stein (174) und eigenen Befunden (kumulative Prozentsätze empfindlicher Stämme).

Autor	Teststämme	Keimeinsaat	MHK-Werte (µg/ml)							
			≤0,25	0,5	1	2	4	8	16	≥32
Stein(174)	18 B.thetaiotaomicron	ca. 10^5	17	72	94	100				
"	18 B.vulgatus	ca. 10^5	66	94	100					
"	6 Bacteroides spp.	ca. 10^5	50	100						
Eigene Befunde	58 B.fragilis	ca. 10^5	20	91	100					

Tabelle 11: Die Nimorazolempfindlichkeit der Bacteroides-Gruppe im Agardilutionstest nach Befunden verschiedener Autoren (kumulative Prozentsätze empfindlicher Stämme).

Autor	Teststämme	Keimeinsaat	MHK-Werte (µg/ml)							
			≤0,25	0,5	1	2	4	8	16	≥32
Reynolds et al.(152)	59 B.fragilis	ca. 10^5	5	17	87	97	99	100		
Wise et al.(244)	40 Bacteroides spp.	ca. 10^2	95	100						
"	20 Bacteroides spp.	ca. 10^5				30	100			
Stein(174)	18 B.thetaiotaomicron	ca. 10^5	12	23	77	100				
"	18 B.vulgatus	ca. 10^5		17	89	100				
"	6 Bacteroides spp.	ca. 10^5	34	50	100					
Eigene Befunde	58 B.fragilis	ca. 10^5		19	95	98	100			

stimmen in ihrer Aussage ebenfalls mit den Ergebnissen der 58 B.-fragilis-Stämme überein (Tabelle 11). Die Relationen der nach Inoculumvariationen von Wise et al. (244) ermittelten Werte entsprechen ungefähr denen, die auch nach Werner (221) zu erwarten gewesen wären.

Während beim Agardilutionstest bezüglich der Keimeinsaat bereits ein weitgehend einheitliches Vorgehen zu beobachten ist, werden für den Reihenverdünnungstest mit Metronidazol von den einzelnen Autoren mehr oder weniger stark unterschiedliche initiale Keimdichten angegeben (Tabelle 12). In diesem Zusammenhang sollte deshalb auch immer die Verteilung der jeweiligen MHK-Werte gesehen werden.

Einem insgesamt einheitlichen Verhalten bei den höheren Hemmkonzentrationen steht offensichtlich eine Zunahme der empfindlichen Stämme im Bereich niedriger Hemmwerte in der Gruppe von Untersuchungen gegenüber, bei denen mit Keimdichten von etwa 10^6-10^7 Keimen/ml gearbeitet wurde (Tabelle 12). Die gleiche Tendenz wiesen die von Jokipii und Jokipii (102) in der geringsten Konzentration von 10^5-10^6 Keimen/ml getesteten B.-fragilis-Stämme auf, die entsprechend die höchste Empfindlichkeit zeigten.

Den eigenen sowie den Reihenverdünnungsversuchen von Stein (174) lag das von Werner et al. (234) entwickelte Verfahren zugrunde, bei dem das Thioglykolatmedium mit 0,2 ml einer mit $5x10^9$ Keimen/ml bewachsenen Rosenowbouillon beimpft wird, so daß eine initiale Keimdichte von etwa 10^8 Keimen resultiert (vgl. Material und Methoden). Der wesentliche Vorteil dieser Methode gegenüber solchen mit niedrigeren Keimeinsaaten bestand speziell hier darin, daß die minimalen Hemmkonzentrationen bereits nach relativ kurzer Zeit abgelesen werden konnten, da die Lag-Phase des Keimwachstums praktisch entfiel (114). Allerdings muß bei der Bewertung bedacht werden, daß mit hoher initialer Keimdichte vermutlich auch ein relativ höherer MHK-Wert ermittelt wird. Bei Aerobiern geht man davon aus, daß eine zehnfach höhere Keimeinsaat die MHK um eine Verdünnungsstufe erhöht. Die Frage, ob die gleichen Relationen auch für Anaerobier gelten, ist zwar noch nicht endgültig geklärt (114) - obwohl Stalons und Thornsberry (171) bei B.fragilis gegenüber einer Reihe von Chemotherapeutika be-

Tabelle 12: Die Metronidazolempfindlichkeit der Bacteroides-Gruppe im Reihenverdünnungstest nach Befunden verschiedener Autoren (kumulative Prozentsätze empfindlicher Stämme).

Autor	Teststämme	Keimdichte (Keime/ml)	MHK-Werte (µg/ml)							
			≤0,25	0,5	1	2	4	8	16	≥32
Jokipii u. Jokipii (102)	42 B.fragilis	10^5-10^6	4	49	97	100				
Stein (174)	18 B.thetaiotaomicron	ca. 10^8			6	50	89	100		
"	18 B.vulgatus	ca. 10^8			6	78	94	100		
"	6 Bacteroides spp.	ca. 10^8	17		50	67	100			
Eigene Befunde	58 B.fragilis	ca. 10^8				41	89	96	100	
			≤0,2	0,4	0,8	1,6	3,1	6,2	12,5	≥25
Nastro u. Finegold (131)	19 B.fragilis	ca. 10^6	5	16	32	79	95	100		
Ralph u. Kirby (147)	8 B.fragilis	ca. 10^6	13	38	50	78	100			
Washington et al. (196)	21 B.fragilis	10^6-10^7		33	57	76	95	100		
							≤4			
Long et al. (118)	29 B.fragilis						100			

reits entsprechendes Verhalten beschrieben -, die Möglichkeit an sich im Zusammenhang auch mit der Abhängigkeit der Metronidazolempfindlichkeit bestimmter Bacteroides-Spezies von der Inoculumgröße (221) würde aber die oben beschriebenen MHK-Differenzen zwischen den Gruppen von Untersuchungen, bei denen mit verschiedenen Keimeinsaaten gearbeitet wurde, miterklären können.

Im Vergleich mit den MHK-Werten der von Stein (174) untersuchten Bacteroides-Arten lassen sich nennenswerte Unterschiede nicht feststellen (Tabelle 12). Das gleiche gilt für die Ergebnisse im Reihenverdünnungstest mit Moxnidazol und Nimorazol (Tabellen 13,14). Somit lassen sich die bisher gemachten Feststellungen zu den Befunden des Agardilutions- bzw. Röhrchenverdünnungstests folgendermaßen zusammenfassen:
Die hier untersuchten 58 Bacteroides-fragilis-Stämme zeigten gegenüber Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol ein ähnliches Empfindlichkeitsverhalten, wobei allerdings Metronidazol und in geringerem Umfang auch Moxnidazol gegenüber Nimorazol bei der Mehrzahl der getesteten Stämme einen In-vitro-Vorteil von maximal 2 MHK-Stufen aufzuweisen hatten. Wählt man lediglich als Bezugsgröße für die Kategorisierung dieses Verhaltens Breakpoints von nur 4 µg/ml (entspricht einer Serumkonzentration, die schon nach einmaliger Gabe von 250 mg eines 5-Nitroimidazols erreicht werden kann (40,105)), so sind alle Stämme im Agardilutionstest als sensibel einzustufen; im Reihenverdünnungstest sind sie unter besonderer Berücksichtigung der Inoculumgröße ähnlich zu beurteilen. Diese Befunde stimmen zum großen Teil mit den zum Vergleich herangezogenen Untersuchungsergebnissen anderer Autoren überein. Abweichungen dürften, abgesehen von echten Empfindlichkeitsunterschieden, auf die erwähnten Modifikationen der Testverfahren und den nicht einheitlich gehandhabten Bacteroides-fragilis-Begriff zurückzuführen sein.

Im Agardiffusionstest mit 20 µg-Testblättchen erzielte Metronidazol die größten Hemmhöfe mit 70-35 mm, es folgten Moxnidazol mit 63-34 mm und Nimorazol mit 60-24,5 mm (Tabelle 7). Bei den 2 µg-Testblättchen wies ebenfalls Metronidazol mit 46-16 mm die größten Hemmhofdurchmesser auf vor Moxnidazol mit 43-16,5 mm und Nimorazol, das bei 10 Stämmen keine (= 6 mm) und bei den übri-

Tabelle 13: Die Moxnidazolempfindlichkeit der Bacteroides-Gruppe im Reihenverdünnungstest nach Ergebnissen von Stein (174) und eigenen Befunden (kumulative Prozentsätze empfindlicher Stämme).

Autor	Teststämme	Keimdichte	MHK-Werte (µg/ml)							
		(Keime/ml)	⩽0,25	0,5	1	2	4	8	16	⩾32
Stein (174)	18 B.thetaiotaomicron	ca. 10^8			6		17	72	94	100
"	18 B.vulgatus	ca. 10^8					22	83	100	
"	6 Bacteroides spp.	ca. 10^8					33	100		
Eigene Befunde	58 B.fragilis	ca. 10^8					17	67	95	100

Tabelle 14: Die Nimorazolempfindlichkeit der Bacteroides-Gruppe im Reihenverdünnungstest nach Ergebnissen von Stein (174) und eigenen Befunden (kumulative Prozentsätze empfindlicher Stämme).

Autor	Teststämme	Keimdichte	MHK-Werte (µg/ml)							
		(Keime/ml)	⩽0,25	0,5	1	2	4	8	16	⩾32
Stein (174)	18 B.thetaiotaomicron	ca. 10^8				6	17	45	100	
"	18 B.vulgatus	ca. 10^8					22	44	94	100
"	6 Bacteroides spp.	ca. 10^8					50	83	100	
Eigene Befunde	58 B.fragilis	ca. 10^8					12	38	95	100

gen Stämmen Hemmhöfe bis 28,5 mm erzeugte (Tabelle 7). Die unterschiedliche Beschickung der Testblättchen, 2 µg bzw. 20 µg, führte bei allen drei Substanzen zu deutlich abgestuften Hemmhofgrößen, und zwar am ausgeprägtesten bei Nimorazol mit Differenzen von mehr als 30 mm (Tabelle 6). Gegenüber Metronidazol-, Moxnidazol und Nimorazol-Testblättchen mit gleicher Beschickungsmenge zeigten die untersuchten B.-fragilis-Stämme weitgehend ähnliche Empfindlichkeit, lediglich gegenüber 2 µg Nimorazol schienen die Keime deutlich weniger oder gar nicht sensibel zu sein.

Stein (174) fand mit 20 µg- bzw. 2 µg-Testblättchen bei 18 B.-thetaiotaomicron-Stämmen Hemmhofdurchmesser von 61,5-38,5 mm bzw. 46,5-21 mm für Metronidazol, 51,5-34 mm bzw. 41-18,5 mm für Moxnidazol und 57,5-31 mm bzw. 43-6 mm für Nimorazol. Bei 18 B.-vulgatus-Stämmen beobachtete er entsprechende Werte von 72-42 mm bzw. 45-14,5 mm für Metronidazol, 70-36 mm bzw. 53-23 mm für Moxnidazol und 57-32 mm bzw. 33,5-6 mm für Nimorazol. Da Stein (174) ebenfalls mit dem unter „Material und Methoden" aufgeführten Agardiffusionsverfahren gearbeitet hat, scheint ein Vergleich mit seinen Befunden und damit die Feststellung gerechtfertigt, daß zumindest die Größenordnungen der Hemmhofdurchmesser der verschiedenen Bacteroides-Arten keine wesentlichen Unterschiede aufweisen. Hingegen nicht bewertbar ist die Mitteilung von Mitchell (125), wonach 25 von ihm untersuchte Bacteroides-Stämme gegen 10 µg-Metronidazol-Discs „empfindlich" sein sollten. Den Angaben von Dornbusch et al. (45) und Wüst (249) - Hemmhofdurchmesser von 40-35 mm bzw. 40-12 mm mit 10 µg-Metronidazol-Discs gegen 83-95 Stämme bzw. 38 Stämme der sog. Fragilis-Gruppe - liegt eine jeweils modifizierte Agardiffusionstechnik zugrunde.

Der im Agardiffusionstest geprüfte Erregerstamm kann im Gegensatz zu den in quantitierenden Verdünnungstests geprüften Stämmen nicht direkt als empfindlich oder resistent eingestuft werden (9,106). Die Einordnung der Ergebnisse des standardisierten Agardiffusionstests in die Kategorien „empfindlich", „mäßig empfindlich" und „resistent" kann nur in Korrelation zu dem Ergebnis des Reihenverdünnungs- oder Agardilutionstests erfolgen.

Sowohl bei der Metronidazol- als auch bei der Moxnidazol- und

Nimorazoltestung der 58 B.-fragilis-Stämme war keine stochastische Abhängigkeit der MHK-Werte und Hemmhofdurchmesser voneinander nachweisbar (Tabelle 8). Aus Tabelle 4 und den Abbildungen 4-6 (die Abbildungen sollen lediglich als Beispiele zur Veranschaulichung beitragen) geht hervor, daß die Hemmhofwerte sich durchweg nur auf vier, in einem Fall auf fünf MHK-Stufen verteilen, wodurch die Regression beeinflußt werden könnte; die sehr niedrigen Korrelationskoeffizienten und der Verlauf der Regressionsgeraden lassen jedoch die Vermutung zu, daß hier eher ein Zustand stochastischer Unabhängigkeit gegeben ist. In Übereinstimmung hierzu befinden sich auch die Aussagen von Dornbusch et al. (45) und Wüst (249), allerdings beziehen sich deren Untersuchungen der Metronidazol- bzw. Metronidazol-, Ornidazol- und Ti-

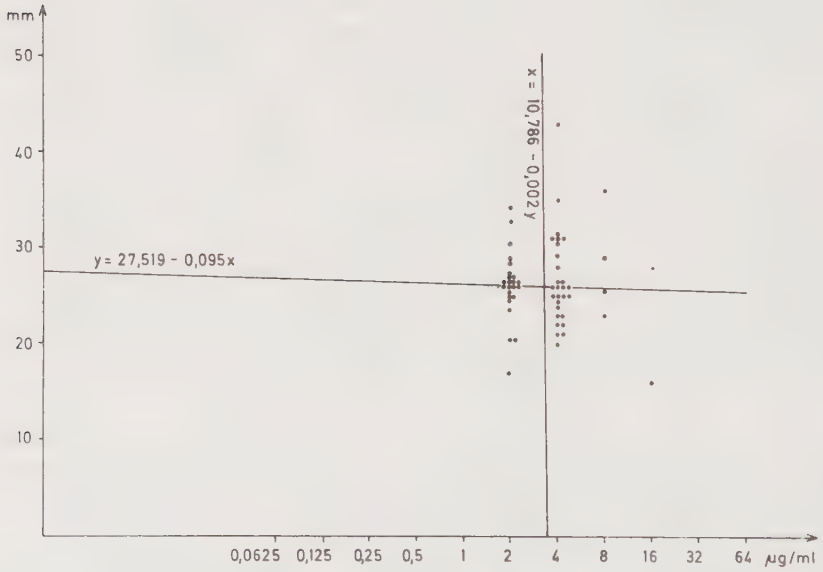

Abb. 4: Statistischer Zusammenhang zwischen Metronidazol-MHK (Reihenverdünnungstest) und -Hemmhof (2 µg-Testblättchen) bei 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen. Korrelationskoeffizient (r) = -0,015.

nidazolempfindlichkeit auf Angehörige der sog. Fragilis-Gruppe. Ebenfalls nicht reproduzierbare Ergebnisse im Agardiffusionstest gegen diese Gruppe ergaben sich bei einer Anzahl weiterer Chemotherapeutika (18,45,140,182).

Auch Stein (174) überprüfte bei jeweils 18 Stämmen der Spezies B.thetaiotaomicron und B.vulgatus die Parameter der Regression von Hemmkonzentration und Hemmhofdurchmesser aus dem Agardilutions- und Reihenverdünnungstest bzw. Agardiffusionstest mit Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol (Tabelle 15). Dabei fiel ihm auf, daß bei B.thetaiotaomicron durchweg höhere Korrelationskoeffizienten festzustellen waren und diese bei Zugrundelegung von MHK-Werten aus dem Agardilutionstest immer höher lagen als solche, in die MHK-Werte aus dem Reihenverdünnungstest eingegan-

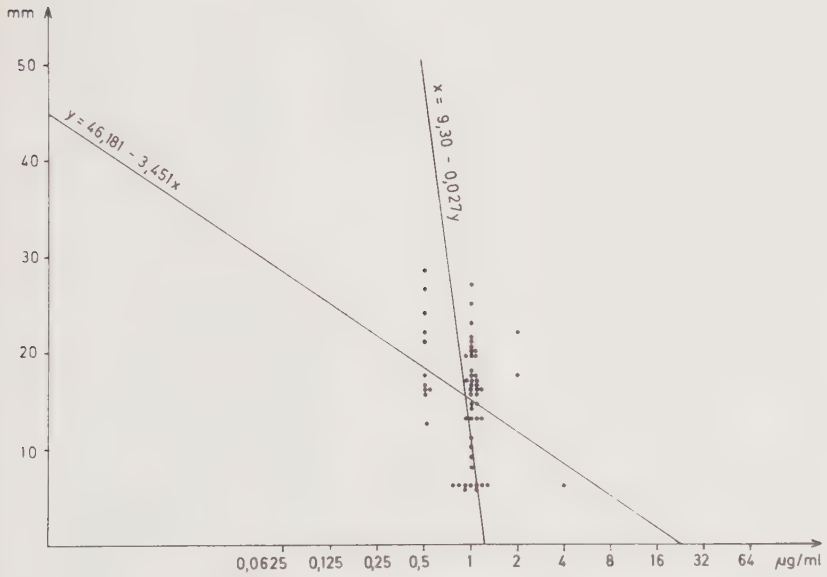

Abb. 5: Statistischer Zusammenhang zwischen Nimorazol-MHK (Agardilutionstest) und -Hemmhof (2 µg-Testblättchen) bei 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen. Korrelationskoeffizient (r) = -0,306.

gen waren. Unter Einbeziehung dieser Angaben lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen:

Obwohl die in dieser Untersuchung getesteten 58 B.-fragilis-Stämme und die von Stein (174) geprüften Populationen verschiedener saccharolytischer intestinaler Bacteroides-Spezies in den diesbezüglich angegebenen Tests ein teils sehr ähnliches, teils identisches Empfindlichkeitsverhalten zeigten, so daß man in diesem Zusammenhang auch den Begriff der sog. Fragilis-Gruppe akzeptieren könnte, sind doch bei der Empfindlichkeitstestung mit Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol im Agardiffusionsverfahren offensichtlich vorhandene speziesspezifische Unterschiede der Reagibilität zu berücksichtigen, und zwar in der Weise, daß eine Differenzierung der zu prüfenden Keime auf dem Speziesniveau zur Vor-

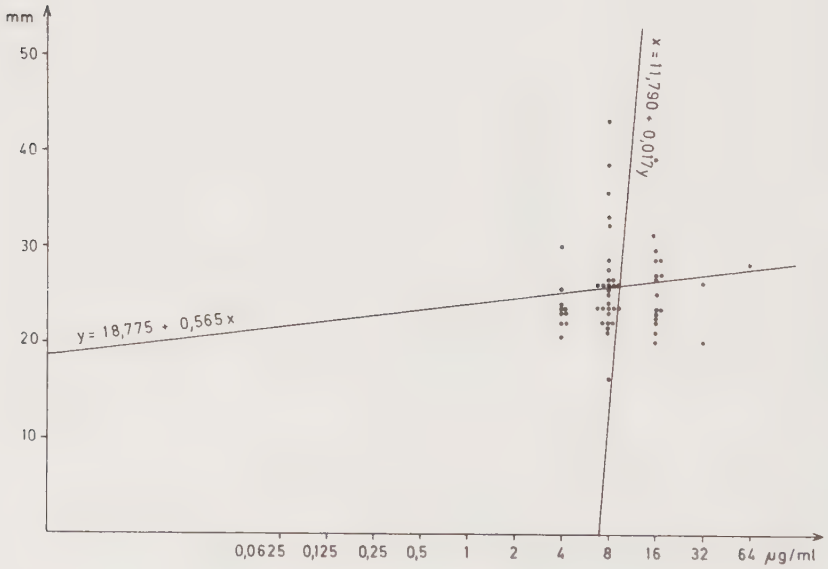

Abb. 6: Statistischer Zusammenhang zwischen Moxnidazol-MHK (Reihenverdünnungstest) und -Hemmhof (2 µg-Testblättchen) bei 58 Bacteroides-fragilis-Stämmen. Korrelationskoeffizient (r) = 0,098.

Tabelle 15: Beziehung zwischen MHK im Reihenverdünnungstest (RVT) bzw. Agardilutionstest (ADT) und Hemmhofdurchmesser bei 58 Stämmen der Spezies Bacteroides fragilis sowie je 18 Stämmen der Spezies B.thetaiotaomicron und B.vulgatus (Korrelationskoeffizienten). Z.T. nach Befunden von Stein (174).

Chemotherapeutikum	Beschickung der Testblättchen	Test	Korrelationskoeffizienten bei		
			B.fragilis	B.thetaiotaomicron	B.vulgatus
Metronidazol	20 µg	RVT	0,062	-0,514	-0,084
	20 µg	ADT	-0,058	-0,862	0,054
	2 µg	RVT	-0,015	-0,221	0,153
	2 µg	ADT	-0,293	-0,690	-0,200
Moxnidazol	20 µg	RVT	-0,041	-0,472	-0,062
	20 µg	ADT	0,057	-0,739	-0,511
	2 µg	RVT	0,098	-0,336	-0,002
	2 µg	ADT	-0,135	-0,774	-0,536
Nimorazol	20 µg	RVT	0,069	-0,371	-0,114
	20 µg	ADT	-0,187	-0,516	-0,736
	2 µg	RVT	-0,044	-0,280	0,100
	2 µg	ADT	-0,306	-0,578	0,133

aussetzung für den Einsatz des Agardiffusionstests gemacht wird und aufgrund der daraus resultierenden Erkenntnisse gegebenenfalls von vornherein bestimmte Erreger, z.B. B.fragilis, von diesem Test ausgeschlossen werden.

Zur Kontrolle wurde für die hier untersuchten 58 B.-fragilis-Stämme und die 42 in der Dissertation von Stein (174) beschriebenen Stämme eine Gesamtregression berechnet (Tabelle 16). Erwartungsgemäß zeigen die Korrelationskoeffizienten unter Einbeziehung verschiedener Bacteroides-Spezies gegenüber dem B.-fragilis-Kollektiv eine deutlich steigende Tendenz und entsprechen der Größenordnung, die Reynolds et al. (152) bei einer als Fragilis-Gruppe charakterisierbaren Population nicht weiter differenzierter Spezies mit 2,5 µg-Metronidazol- bzw. Nimorazol-Discs und MHK-Werten aus einem Agardilutionstest ermittelten: 0,59 bzw. 0,63 bei $y = -2,23x + 41,45$ bzw. $y = -2,84x + 43,67$. Es wäre demnach also unzulässig, für die Angehörigen der sog. Fragilis-Gruppe Gesamtregressionen zu erstellen (156). Speziell zu Bacteroides fragilis ist zusammenfassend zu wiederholen, daß die Empfindlichkeitstestung mit Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol in dem aus technischen und Kostengründen am ehesten auch in Routinelaboratorien realisierbaren standardisierten anaeroben Agardiffusionstest offensichtlich nicht zu genügend reproduzierbaren Ergebnissen führt. Dies, neben den bereits erwähnten Gründen, schließt wiederum die Konsequenz ein, daß die Metronidazol-, Moxnidazol- und Nimorazolempfindlichkeit von klinischen B.-fragilis-Isolaten in der Regel aufgrund prospektiv mit quantitierenden Testverfahren erhobener Befunde zu beurteilen sein wird.

Die Entscheidung für einen der beiden Verdünnungstests kann nach Abwägung der individuellen Erfordernisse gegen die Vorteile des jeweiligen Verfahrens getroffen werden: In der Beziehung zum Agardiffusionstest wies der Agardilutionstest günstigere Regressionsparameter auf; der Agardilutionstest ist, wenn mehrere Stämme gleichzeitig geprüft werden sollen, zudem weniger arbeits- und kostenaufwendig als der Reihenverdünnungstest, der in der hier angegebenen Modifikation (vgl. Material und Methoden) bereits nach maximal 12-15 h ablesbar ist und unabhängig vom Anaerostaten durchgeführt werden kann.

Tabelle 16: Beziehung zwischen MHK im Reihenverdünnungstest (RVT) bzw. Agardilutionstest (ADT) und Hemmhofdurchmesser bei 100 Stämmen der Bacteroides-Gruppe (Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten). Z.T. nach Befunden von Stein (174).

Chemotherapeutikum	Beschickung der Testblättchen	Test	y = a + bx		x = a´+ b´y		
			a	b	a´	b´	r
Metronidazol	20 µg	RVT	77,242	-2,856	11,727	-0,025	-0,269
	20 µg	ADT	66,963	-2,468	9,186	-0,025	-0,247
	2 µg	RVT	42,329	-1,395	11,232	-0,025	-0,188
	2 µg	ADT	50,436	-2,842	9,633	-0,058	-0,407
Moxnidazol	20 µg	RVT	60,232	-1,444	12,747	-0,015	-0,146
	20 µg	ADT	74,267	-4,065	9,091	-0,031	-0,356
	2 µg	RVT	35,981	-0,672	12,442	-0,012	-0,088
	2 µg	ADT	60,450	-4,202	9,280	-0,055	-0,479
Nimorazol	20 µg	RVT	45,452	-0,419	12,732	-0,008	-0,056
	20 µg	ADT	72,773	-3,680	11,151	-0,057	-0,460
	2 µg	RVT	23,869	-0,626	12,544	-0,007	-0,067
	2 µg	ADT	52,435	-4,112	9,495	-0,041	-0,409

Um die Besprechung der vorliegenden Ergebnisse unter einem mehr klinischen Aspekt abzuschließen, soll noch einmal herausgestellt werden, daß die unter den angeführten Bedingungen ermittelte In-vitro-Empfindlichkeit von Bacteroides fragilis gegenüber Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol durchweg gute therapeutische Wirksamkeit dieser Substanzen erwarten läßt. Dementsprechend erfolgreich sind bisher bereits durchgeführte Therapieversuche bei Anaerobierinfektionen verlaufen. Unter den beschriebenen Fällen sind auch Mono- und Mischinfektionen mit B.fragilis, z.B. Septikämie, Endokarditis, Hirnabszeß, Lungenabszeß, andere pleuropulmonale Infektionen, Endometritis und Wundinfektionen, die nach z.T. erfolgloser Therapie u.a. mit Chloramphenicol und Clindamycin unter Metronidazolanwendung fast ausnahmslos geheilt werden konnten (50,55,60,65,88,94,98,126,163,176,177,188,189,239-241). Untersuchungen über Chemoprophylaxe in der Bauchchirurgie und Gynäkologie mit Metronidazol bzw. einer Kanamycin- und Neomycin-Metronidazol-Kombination ergaben eine signifikante Reduktion der postoperativen Anaerobierinfektionen, speziell der Wundsepsis (60, 80,82,107,124,138,162,176,177,239-241). Insbesondere Metronidazol und Nimorazol, deren klinische Erprobung am weitesten fortgeschritten ist, dürften deshalb heute zur Bekämpfung von Bacteroides-fragilis-Infektionen , auch in Kombination mit synergistisch wirkenden Antibiotika (25,41,157,243), als in weitem Umfang einsatzfähig angesehen werden.

E. Zusammenfassung

In Reihenverdünnungs-, Agardilutions- und Agardiffusionsversuchen wurde die Empfindlichkeit von 58 aus pathologischem Material isolierten Stämmen der Spezies Bacteroides fragilis gegen die 5-Nitroimidazolderivate Metronidazol, Moxnidazol und Nimorazol geprüft.

Alle untersuchten Stämme fielen mit minimalen Hemmkonzentrations-(MHK)-Werten im Agardilutionstest zwischen 0,125 µg/ml und 1 µg/ml für Metronidazol und Moxnidazol sowie 0,5 µg/ml und 4 µg/ml für Nimorazol in den Bereich guter Empfindlichkeit.

Unter Berücksichtigung der im Reihenverdünnungstest verwendeten hohen Keimeinsaat - aus der eine initiale Keimdichte von etwa 10^8 Keimen/ml resultierte - und der nachgewiesenermaßen starken Inoculumabhängigkeit der Metronidazolwirkung sowie der mit therapeutischen Dosen erreichbaren Serumspiegel dürften die in diesem Test ermittelten MHK-Werte von 2-16 µg/ml für Metronidazol, 4-64 µg/ml für Moxnidazol und 4-32 µg/ml für Nimorazol ähnlich wie die Agardilutionswerte einzuschätzen sein.

Metronidazol, und in geringerem Maße auch Moxnidazol, hatten in beiden Tests gegenüber Nimorazol bei der Mehrzahl der untersuchten Stämme einen In-vitro-Vorteil von maximal 2 MHK-Stufen aufzuweisen.

Die statistische Analyse der Beziehung zwischen minimaler Hemmkonzentration und Hemmhofdurchmesser zeigte, daß mit einem standardisierten anaeroben Agardiffusionstest die Metronidazol-, Moxnidazol- und Nimorazolempfindlichkeit von B.-fragilis-Kulturen nicht zuverlässig bestimmt werden kann.

Angesichts ihrer beachtlichen In-vitro-Aktivität versprechen alle drei 5-Nitroimidazole gute therapeutische Wirksamkeit bei B.-fragilis-Infektionen, und insbesondere Metronidazol und Nimorazol könnten bereits heute in weitem Umfang zur Bekämpfung dieser Infektionen eingesetzt werden.

F. Literaturverzeichnis

1. AALBAEK, B.: Bacteroidaceae. Status of classification and identification of anaerobic, non-sporing, gram-negative rods. Nord. Vet.-Med. 25 (1973) 409-419

2. ALTEMEIER, W.A.: Liver abscess: the etiologic role of anaerobic bacteria. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 387-398. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

3. ANDRLOVA, M., BOLTZE, H.-J.: Keimausbeute aus anaerober Primärkultur. In: Bericht der Arbeitstagung „Infektionen durch sporenlose Anaerobier" 1975 (Hrsg.: WERNER, H., KNOTHE, H., RANGOONWALA, R.), S.69-73. Hoechst AG, Frankfurt a.M. 1977

4. BAINES, E.J.: Metronidazole: its past, present and future. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 97-111

5. BARNES, E.M., GOLDBERG, H.S.: The relationships of bacteria within the family Bacteroidaceae as shown by numerical taxonomy. J. gen. Microbiol. 51 (1968) 313-324

6. BARTLETT, J.G.: Head and neck, bone and joint, and chest infections, bacteriaemia and endocarditis due to non-spore-forming anaerobes. In: Infection with non-sporing anaerobic bacteria (Ed.: PHILLIPS, I., SUSSMAN, M.), pp. 131-156. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 1974

7. BARTLETT, J.G.: Anaerobic infections. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

8. BARTLETT, J.G., SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Anaerobic pleuropulmonary disease: clinical observations and bacteriology in 100 cases: In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 327-344. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

9. BAUER, A.W., KIRBY, W.M.M., SHERRIS, J.C., TURCK, M.: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. Am. J. clin. Path. 45 (1966) 493-496

10. BEERENS, H.: Les bactéries anaérobies. En: Manuel de techniques bactériologiques (Ed.: BUTTIAUX, R., BEERENS, H., TACQUET, A.). Flammarion, Paris 1962

11. BEERENS, H., CASTEL, M.M.: Action de la bile sur la croissance de certaines bactéries à Gram négatif. Ann. Inst. Pasteur 99 (1960) 454-456

12. BEERENS, H., CASTEL, M.M., FIEVEZ, L.: Classification des Bacteroidaceae. Abstracts VIIIth Int. Congr. for Microbiol. Montreal 1962, p. 120

13. BEERENS, H., SCHAFFNER, Y., GUILLAUME, J., CASTEL, M.M.: Les bacilles anaérobies non sporulés à Gram négatif favorisés par la bile. Leur appartenance au genre Eggerthella (nov. gen.). Ann. Inst. Pasteur (Lille) 14 (1963) 5-48

14. BEERENS, H., WATTRE, P., SHINJO, T., ROMOND, C.: Premiers résulats d'un essai de classification sérologique de 131 souches de Bacteroides du groupe fragilis (Eggerthella). Ann. Inst. Pasteur 121 (1971) 187-198

15. BENAZET, F., LACROIX, L., GODARD, C., GUILLAUME, L., LEROY, J.-P.: Laboratory studies of the chemotherapeutic activity and toxicity of some nitroheterocycles. Scand. J. Infect. Dis. 2 (1970) 139-143

16. BERGEY, D.H., HARRISON, F.C., BREED, R.S., HAMMER, B.W., HUNTOON, F.M.: Bergey's manual of determinative bacteriology. A key for the identification of organisms of the class Schizomyzetes. Williams and Wilkins Company, Baltimore 1923

17. BLAZEVIC, D.J.: Antibiotic susceptibility of the subspecies of Bacteroides fragilis. Antimirob. Ag. Chemother. 9 (1976) 481-484

18. BODNER, S.J., KOENIG, M.G., TREANOR, L.L., GOODMAN, J.S.: Antibiotic susceptibility testing of Bacteroides. Antimicrob. Ag. Chemother. 2 (1972) 57-60

19. BOEHM, M.: Untersuchungen über die Erythromycin-Empfindlichkeit grampositiver und gramnegativer Anaerobier der Gattungen Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium, Fusobacterium, Peptococcus, Sphaerophorus und Veillonella. Inaug.-Diss., Bonn 1975

20. BORNSTEIN, D.L., WEINBERG, A.N., SWARTZ, M.N., KUNZ, L.J.: Anaerobic infections - review of current experience. Medicine (Baltimore) 43 (1964) 207-232

21. BREED, R.S., MURRAY, E.G.D., SMITH, N.R.: Bergey's manual of determinative bacteriology. 7th edition, Williams and Wilkins Company, Baltimore 1957

22. BROCCALLI, G., DeCARNERI, I.: Estudios sobre la velocidad de accion los farmacos trichomonicidas. Ginec. Obstet. Méx. 30 (1971) 481-490

23. BRUMFITT, W., HAMILTON-MILLER, J.M.T.: The place of antibiotic prophylaxis in medicine. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 167

24. BUCHANAN, R.E., GIBBONS, N.E. (Co-ed.): Bergey's manual of determinative bacteriology. Williams and Wilkins Company, 8th edition, Baltimore 1974

25. BUSCH, D.F., SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Activity of combinations of antimicrobial agents against Bacteroides fragilis. J. Infect. Dis. 133 (1976) 321-328

26. CARNE, S.: Metronidazole and acne. Lancet II (1976) 367

27. CASTELLANI, A., CHALMERS, A.: Manual of tropical medicine. 3rd edition, W.Wood & Co., New York 1919

28. CATO, E.P., JOHNSON, J.L.: Reinstatement of species rank for Bacteroides fragilis, B.ovatus, B.distasonis, B.thetaiotaomicron, and B.vulgatus: designation of neotype strains for Bacteroides fragilis (Veillon and Zuber) Castellani and Chalmers and Bacteroides thetaiotaomicron (Distaso) Castellani and Chalmers. Int. J. System. Bact. 26 (1976) 230-237

29. CHOW, A.W., GUZE, L.B.: Treatment of Bacteroidaceae bacteriaemia: clinical experience with 112 patients. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 553-570. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

30. CHOW, A.W., PATTEN, V., GUZE, L.B.: Susceptibility of anaerobic bacteria to metronidazole: relative resistance of non-spore-forming Gram-positive bacilli. J. Infect. Dis. 131 (1975) 182-185

31. COHEN, J.: The bacteriology of abscess of the lung and methods for its study. Arch. Surg. 24 (1932) 171-188

32. COHEN, L.: Nitrimidazine in the treatment of Trichomonas vaginalis infections. Brit. J. vener. Dis. 47 (1971) 177-178

33. CORRODI, P., BUSCH, D.F., SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Factors affecting the in vitro antibacterial activity of metronidazole. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

34. COSAR, C., JULOU, L.: Activité de l'(hydroxy-2'éthyl)-1-méthyl-2 nitro-5 imidazole (8.823 R.P.) vis-à-vis des infections expérimentales à Trichomonas vaginalis. Ann. Inst. Pasteur 96 (1959) 238-241

35. COWAN, S.T.: Principles and practice of bacterial taxonomy - a forward look. J. gen. Microbiol. 39 (1965) 143-153

36. COWAN, S.T., STEEL, K.J.: Manual for the identification of medical bacteria. University Press, Cambridge 1966

37. CSONKA, G.W.: Trichomonal vaginitis treated with one dose of metronidazole. Brit. J. vener. Dis. 47 (1971) 456-458

38. DAVIES, A.H.: Metronidazole in human infections with syphilis. Brit. J. vener. Dis. 43 (1967) 197-200

39. DAVIES, A.H., McFADZEAN, J.A., SQUIRES, S.: Treatment of Vincent's stomatitis with metronidazole. Br. Med. J. 1 (1964) 1149-1150

40. DeCARNERI, I.: Antiprotozoan activity of nitroimidazoles. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 19 (1969) 382-386

41. DeCARNERI, I., BIANCHI, A., CASTELLINO, S., MANDELLI, V.: Anerobic bacteria - synergism between nitroimidazoles and chloramphenicol. Abstracts 9th Int. Congr. Chemother., London, July 13-18, 1975, M-184

42. DeCARNERI, I., CANTONE, A., EMANUELI, A., GIRALDI, P.N., LOGEMANN, W., LONGO, L., MEINARDI, G., MONTI, G., NANNINI, G., TOSOLINI, G., VITA, G.: Nitrimidazine: a new systemic trichomonacide. In: Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy, vol. 1, pp. 149-154. Baltimore 1970

43. DEIS, H.: Beobachtungen über die vielseitige Symptomatologie der Trichomonadeninfektion der Frau in der gynäkologischen Praxis. Med. Welt 19 (1968) 2095-2099

44. DORNBUSCH, K., NORD, C.E.: In vitro effect of metronidazole and tinidazole on anaerobic bacteria. Med. Microbiol. Immunol. 160 (1974) 265-267

45. DORNBUSCH, K., NORD, C.E., OLSSON, B.: Antibiotic susceptibility testing of anaerobic bacteria by the standardized disc diffusion method with special reference to Bacteroides fragilis. Scand. J. Infect. Dis. 7 (1975) 59-66

46. DORNBUSCH, K., NORD, C.E., WADSTRÖM, T.: Biochemical characterization and in vitro determination of antibiotic susceptibility of clinical isolates of Bacteroides fragilis. Scand. J. Infect. Dis. 6 (1974) 253-258

47. DOWELL JR., V.R., HAWKINS, T.M.: Laboratory methods in anaerobic bacteriology. NCDC Laboratory Manual. National Center for Disease Control, Atlanta. Public Health Service Publication No. 1803, U.S. Government Printing Office, Washington (D.C.) 1968

48. DUERDEN, B.I., HOLBROCK, W.P., COLLEE, J.G.: The characterization of clinically important Gram negative anaerobic bacilli by conventional bacteriological tests. J. appl. Bact. 40 (1976) 163-188

49. DuPONT, H.L., SPINK, W.W.: Infections due to Gram-negative organisms: an analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958-1966. Medicine (Baltimore) 48 (1969) 307-332

50. EDITORIAL: Antitrichomonal drugs versus anaerobes. Resistant infections succumb to metronidazole. Med. World News, p. 68, New York, January 27th, 1975

51. EDWARDS, D.I., DYE, M., CARNE, H.: The selective toxicity of antimicrobial nitroheterocyclic drugs. J. gen. Microbiol. 76 (1973) 135-145

52. EDWARDS, D.I., MATHISON, G.E.: The mode of action of metronidazole against Trichomonas vaginalis. J. gen. Microbiol. 63 (1970) 297-302

53. EGGERTH, A.H., GAGNON, B.H.: The Bacteroides of human feces. J. Bact. 25 (1933) 389-413

54. ERICSSON, H.M., SHERRIS, J.C. (Ed.): Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. Acta path. microbiol. scand., Sect. B. Suppl. 217 (1971)

55. EYKYN, S.J., PHILLIPS, I.: Metronidazole in surgical infections. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 75-81

56. FELNER, J.M.: Infective endocarditis caused by anaerobic bacteria. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 345- 352. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

57. FELNER, J.M., DOWELL JR., V.R.: Anerobic bacterial endocarditis. New Engl. J. Med. 283 (1970) 1188-1192

58. FERGUSON, I.R., SMITH, L.L.: The susceptibility of Bacteroides fragilis to spectinomycin. Abstracts 9th Int. Congr. Chemother., London, July 13-18, 1975, M-183

59. FERGUSON, I.R., SMITH, L.L.: Bacteroides fragilis and nitroimidazoles. J. Antimicrob. Chemother. 2 (1976) 220-221

60. FIDDIAN, R.V.: Prophylaxis in colonic surgery. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 39-47

61. FINEGOLD, S.M.: Current recommendations for the therapy of anaerobic bacterial infections. Abstracts 8th Int. Congr. Chemother., Athens, September 8-14, 1973, AVIII-8

62. FINEGOLD, S.M.: Intra-abdominal, genito-urinary, skin and soft-tissue infections due to non-sporeforming anaerobic bacteria. In: Infection with non-sporing anaerobic bacteria (Ed.: PHILLIPS, I., SUSSMAN, M.), pp. 160-187. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 1974

63. FINEGOLD, S.M.: Antimicrobial therapy of anaerobic infections. Postgrad. Med. 58 (1975) 72-78

64. FINEGOLD, S.M., BARTLETT, J.G., CHOW, A.W., FLORA, D.J., GORBACH, S.L., HARDER, E.J., TALLY, F.P.: Management of anaerobic infections. Ann. Intern. Med. 83 (1975) 375-389

65. FINEGOLD, S.M., BARTLETT, J.G., SUTTER, V.L.: New antimicrobial drugs for anaerobic infections. Clin. Res. 20 (1972) 165

66. FINEGOLD, S.M., HARADA, N.E., MILLER, L.G.: Antibiotic susceptibility patterns as aids in classification and characterization of Gram-negative anaerobic bacilli. J. Bact. 94 (1967) 14443-1450

67. FINEGOLD, S.M., MILLER, A.B., POSNICK, D.J.: Further studies on selective media for Bacteroides and other anaerobes. Ernährungsforschung 10 (1965) 517-528

68. FINEGOLD, S.M., ROSENBLATT, J.E.: Practical aspects of anaerobic sepsis. Medicine (Baltimore) 52 (1973) 311-322

69. FINEGOLD, S.M., ROSENBLATT, J.E., SUTTER, V.L., ATTEBERRY, H.R.: Therapy of anaerobic infections. In: Scope monograph on anaerobic infections, pp. 49-51. Upjohn Co., Kalamazoo/ Mich. 1972

70. FINEGOLD, S.M., SUTTER, V.L.: Antimicrobial susceptibility of anaerobic Gram-negative bacilli. In: Host resistance to commensal bacteria (Ed.: MacPHEE, T.), pp. 275-297. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 1972

71. FINEGOLD, S.M., SUTTER, V.L., CATO, E.P., HOLDEMAN, L.V.: Anaerobic bacteria. In: Rapid diagnostic methods in medical microbiology (Ed.: GRABER, C.D.), pp. 48-66. Williams and Wilkins Company, Baltimore 1970

72. FRITSCHE, C.D.: Die Klinik und Therapie der Bacteroidaceae. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 228 (1974) 80-86

73. FRITSCHE, C.D., PULVERER, G.: Zur pathogenetischen Bedeutung der anaeroben Genera Bacteroides und Sphaerophorus. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 350-355

74. FÜZI, M., CSUKAS, Z.: Das antibakterielle Wirkungsspektrum des Metronidazols. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 213 (1970) 258-262

75. GARCIA-LAVERDE, A., BONILLA, L.de: Clinical trials with metronidazole in human balantidiasis. Amer. J. trop. Med. Hyg. 24 (1975) 781-783

76. GAVRILENKO, Y.V., VAZILO, V.E., PARSHKOV, E.M., PICHUGIN, Y.I., SKORNETSKY, B.D., SLEPYNIN, V.I., CHIBIS, O.A.: Zur Frage der Behandlung des Magenulcus und des Zwölffingerdarmulcus mit Metronidazol (klinisch-experimentelle Beobachtungen). (Titel aus dem Russischen übersetzt). Terapevtichesky Arkhiv 48 (1976) 74-79

77. GEDDES, A.M., MUNRO, J.F.: Bacteroides infections. Br. Med. J. 1 (1972) 692

78. GELB, A.F., SELIGMAN, S.J.: Bacteroidaceae bacteremia. Effect of age and focus of infection upon clinical course. J. Amer. med. Ass. 212 (1970) 1038-1041

79. GIERHAKE, F.W.: Klinische Bedeutung von Anaerobierinfektionen in der Chirurgie. In: Bericht der Arbeitstagung „Infektionen durch sporenlose Anaerobier" 1975 (Hrsg.: WERNER, H., KNOTHE, H., RANGOONWALA, R.), S. 17-23. Hoechst AG, Frankfurt a.M. 1977

80. GILLESPIE, G., McNAUGHT, W.: Prophylactic oral metronidazole in intestinal surgery. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 29-32

81. GIRALDI, P.N., TOSOLINI, G.P., DRADI, E., NANNINI, G., LONGO, R., MEINARDI, G., MONTI, G., DeCARNERI, I.: Studies on antiprotozoans-III. Isolation, identification and quantitative determination in humans of the metabolites of a new trichomonacidal agent. Biochem. Pharmacol. 20 (1971) 339-349

82. GOLDRING, J., SCOTT, A., McNAUGHT, W., GILLESPIE, G.: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. Lancet II (1975) 997-1000

83. GORBACH, S.L., BARTLETT, J.G.: Anaerobic infections. New Engl. J. Med. 290 (1974) 1177-1184 (first of three parts), 1237-1245 (second of three parts), 1289-1294 (third of three parts)

84. GORBACH, S.L., THADEPALLI, H., NORSEN, J.: Anaerobic microorganisms in intraabdominal infections. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 399-407. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

85. HAESELER, K.: Septische und eitrige Infektionen durch Bacteroides fragilis. Inaug.-Diss., Bonn, 1974

86. HALLMANN, L., BURKHARDT, F.: Klinische Mikrobiologie. 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1974

87. HAMILTON-MILLER, J.M.T.: Antimicrobial agents acting against anaerobes. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 273-289

88. HANNA, B.J., SANDERS, C.V., LEWIS, A.C., WILLIAMS, W.L., SANDS, M.L.: Treatment of anaerobic infections with metronidazole. Abstracts 16th Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemother., Chicago, October 27-29, 1976, No. 458

89. HARTWIGK, H., TSIMAS, P.: Resistenzbestimmungen an „Necrobacterium necrophorum Thjötta 1945" (Sphaerophorus necrophorus). Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 208 (1968) 430-436

90. HOFFMANN, K., GIERHAKE, F.W.: Postoperative Wundinfektionen durch Anaerobier. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 1888-1890

91. HOLDEMAN, L.V., CATO, E.P., MOORE, W.E.C.: Current classification of clinically important anaerobes. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 67-74. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

92. HOLDEMAN, L.V., MOORE, W.E.C. (Ed.): Anaerobe laboratory manual. Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg/Vir. 1972

93. HOLDSTOCK, D.J.: Drug treatment in Crohn's disease. Lancet II (1975) 1260

94. INGHAM, H.R., RICH, G.E., SELKON, J.B., HALE, J.H., ROXBY, C.M., BETTY, M.J., JOHNSON, R.W.G., ULDALL, P.R.: Treatment with metronidazole of three patients with serious infections due to Bacteroides fragilis. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 235-242

95. INGHAM, H.R., SELKON, J.B., CODD, A.A., HALE, J.H.: A study in vitro of the sensitivity to antibiotics of Bacteroides fragilis. J. clin. Path. 21 (1968) 432-436

96. INGHAM, H.R., SELKON, J.B., CODD, A.A., HALE, J.H.: The effect of carbon dioxide on the sensitivity of Bacteroides fragilis to certain antibiotics in vitro. J. clin. Path. 23 (1970) 254-258

97. INGHAM, H.R., SELKON, J.B., HALE, J.H.: The antibacterial activity of metronidazole. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 355-361

98. INGHAM, H.R., SELKON, J.B., ROXBY, C.M.: The bacteriology and chemotherapy of otogenic cerebral abscesses. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 63-69

99. INGS, R.M.J., McFADZEAN, J.A., ORMEROD, W.E.: The mode of action of metronidazole in Trichomonas vaginalis and other micro-organisms. Biochem. Pharmacol. 23 (1974) 1421-1429

100. JOHNSON, J.L.: Taxonomy of the Bacteroides. I. Deoxyribonucleic acid homologies among Bacteroides fragilis and other saccharolytic Bacteroides species. Int. J. Syst. Bacteriol. 28 (1978) 245-256

101. JOHNSON, J.L., AULT, D.A.: Taxonomy of the Bacteroides. II. Correlation of phenotypic characteristics with deoxyribonucleic acid homology groupings for Bacteroides fragilis and other saccharolytic Bacteroides species. Int. J. Syst. Bacteriol. 28 (1978) 257-268

102. JOKIPII, A.M.M., JOKIPII, L.: Bactericidal activity of tinidazole. An in vitro comparison of the effects of tinidazole and metronidazole against Bacteroides fragilis and other anaerobic bacteria. Chemotherapy 23 (1977) 25-31

103. JOLLES, G.: Origin and anti-infective activities of metronidazole. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

104. JONES. R.N., FUCHS, P.C.: Identification and antimicrobial susceptibility of 250 Bacteroides fragilis subspecies tested by broth microdilution methods. Antimicrob. Ag. Chemother. 9 (1976) 719-721

105. KANE, P.O., McFADZEAN, J.A., SQUIRES, S., KING, A.J., NICOL, C.S.: Absorption and excretion of metronidazole. Part I. Serum concentration and urinary excretion after oral administration. Brit. J. vener. Dis. 37 (1961) 273-275

106. KAUFMANN, H., NEUSSE, H., LINZENMEIER, G.: Probleme der Empfindlichkeitstestung von Bakterien mit dem Agar-Diffusionstest. Korrelationsstatistik und Konstruktion eines Entscheidungsverfahrens. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 23 (1973) 743-746

107. KEIGHLEY, M.R.B., ARABI, Y., MATHESON, D., ALEXANDER-WILLIAMS, J.: Aspects of preventing sepsis in colo-rectal surgery: results of recent clinical trials. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 33-38

108. KESSLER, H., RUFER, C., SCHRÖDER, E.: Biological data of moxnidazole, a new systemic trichomonacidal compound. Abstracts 9th Int. Congr. of Chemother., London, July 13-18, 1975, M-216

109. KESSLER, H., RUFER, C., SCHRÖDER, E.: Biological data of moxnidazole, a new systemic trichomonacidal compound. Report, 9th Int. Congr. of Chemother., London, July 13-18, 1975

110. KESSLER, H.-J., RUFER, C., SCHWARZ, K.: Chemotherapeutische Nitroheterocyclen XXI. (1). Synthese und antimikrobielle Eigenschaften der Enantiomeren von Furaltadon und einem analogen Nitroimidazolderivat (Moxnidazol). Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica 11 (1976) 19-23

111. KESSLER, H.-J., SCHULZ, V., WAGENER, B.: Pharmakokinetik des Trichomonazidums ZK 25 095 bei 6 gesunden Probanden nach intravenöser und oraler Applikation. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26 (1976) 1371-1375

112. KEUSCH, G.T., WEINSTEIN, L. (Ed.): Anaerobic bacteria and disease. V/Therapy. pp. 46-50. Upjohn Co., Kalamazoo/Mich. 1975

113. KISLAK, J.W.: The susceptibility of Bacteroides fragilis to 24 antibiotics. J. Infect. Dis. 125 (1972) 295-299

114. KRASEMANN, C., WERNER, H.: Anaerobier-Resistenzbestimmung. In: Bericht der Arbeitstagung „Infektionen durch sporenlose Anaerobier" 1975 (Hrsg.: WERNER, H., KNOTHE, H., RANGOONWALA, R.), S. 116-124. Hoechst AG, Frankfurt a.M. 1977

115. KWOK, Y.-Y., TALLY, F.P., SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Disk susceptibility testing of slow-growing anaerobic bacteria. Antimicrob. Ag. Chemother. 7 (1975) 1-7

116. LEIGH, D.A.: Clinical importance of infections due to Bacteroides fragilis and role of antibiotic therapy. Br. Med. J. 3 (1974) 225-228

117. LEIGH, D.A.: Indications for antibiotic prophylaxis and treatment in patients undergoing appendicectomy. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl C (1978) 15-23

118. LONG, S.S., MUELLER, S., SWENSON, R.M.: Antibiotic susceptibilities of subspecies of Bacteroides fragilis. Abstracts 15th Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemother., Washington (D.C.), September 24-26, 1975, No. 381

119. LOVE, W.C.: Clinical aspects of Bacteroides infections. In: Host resistance to commensal bacteria (Ed.: MacPHEE, T.), pp. 298-303. Curchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 1972

120. LOZDAN, J., SHEIMAN, A., PEARLMAN, B.A., KEISER, B., RACHANIS, C.C., MEYER, R.: The use of nitrimidazine in the treatment of acute ulcerative gingivitis. A double-blind controlled trial. Brit. dent. J. 130 (1971) 294-296

121. MARTIN, W.J.: Isolation and identification of anaerobic bacteria in the clinical laboratory. Mayo Clin. Proc. 49 (1974) 300-308

122. MARTIN, W.J.,GARDNER, M., WASHINGTON II, J.A.: In vitro antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens. Antimicrob. Ag. Chemother. 1 (1972) 148-158

123. MARTIN, W.J., SEGURA, J.W.: Urinary tract infections due to anaerobic bacteria. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 359-367. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

124. McNAUGHT, W., GILLESPIE, G.: Prophylactic use of metronidazole and kanamycin in elective colonic surgery. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

125. MITCHELL, A.A.B.: Incidence and isolation of Bacteroides species from clinical material and their sensitivity to antibiotics. J. clin. Path. 26 (1973) 738-741

126. MITRE, R.J., ROTHERAM JR., E.B.: Anaerobic septicemia from thrombophlebitis of the internal jugular vein - successfull treatment with metronidazole. J. Amer. med. Ass. 230 (1974) 1168-1169

127. MOORE, W.E.C., CATO, E.P., HOLDEMAN, L.V.: Fermentation patterns of some Clostridium species. Int. J. System. Bact. 16 (1966) 383-415

128. MÜLLER, M., LINDMARK, D.G.: Effect of 0_2 on the uptake of metronidazole by trichomonads and Clostridium pasteurianum. Abstracts 15th Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemother., Washington (D.C.), September 24-26, 1975, No. 276

129. MÜLLER, M., LINDMARK, D.G., McLAUGHLIN, J.: Action mechanism of metronidazole in anaerobic microorganisms. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

130. NACESCU, N., BRANDIS, H., WERNER, H.: Isolierung von zwei Bacteroides fragilis-Phagen aus Abwasser und Nachweis lysogener B.fragilis-Stämme. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 219 (1972) 522-529

131. NASTRO, L.J., FINEGOLD, S.M.: Bactericidal activity of five antimicrobial agents against Bacteroides fragilis. J. Infect. Dis. 126 (1972) 104-107

132. NAUMANN, P.: Zum gegenwärtigen Stand einer Standardisierung der Resistenzbestimmung in Deutschland. Infection 2 (1974) 52-55

133. NEWSOM, S.W.B.: Anaerobes unlimited. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 137

134. NINOMIYA, K., KOBATA, S., UENO, K.: Antibacterial and bactericidal activity of tinidazole against anaerobes comparing with metronidazole. Abstracts 16th Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemother., Chicago, October 27-29, 1976, No. 455

135. NOBLES JR., E.R.: Bacteroides infections. Ann. Surg. 177 (1973) 601-606

136. NOONE, P., ABEYSUNDERE, R.L., BRADLEY, J.M.: Bacteraemia. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 83-90

137. OKADA, J., OGURI, T., KOSAKAI, N.: Changes of antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria from clinical specimen. Abstracts 9th Int. Congr. of Chemother., London, July 13-18, 1975, M-357

138. PASHBY, N., MEE, W.M.: Metronidazole prophylaxis and primary wound closure in appendicectomy. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 25-28

139. PERCIVAL, A., CUMBERLAND, N.: Antimicrobial susceptibilities of Gram-negative anaerobes. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 3-13

140. PHILLIPS, I.: Antibiotic sensitivity of non-sporing anaerobes. In: Infection with non-sporing anaerobic bacteria (Ed.: PHILLIPS, I., SUSSMAN, M.), pp. 37-58. Churchill Livingstone, Edinburgh-London-New York 1974

141. PREVOT, A.R.: Etudes de systématique bactérienne. III. Invalidité du genre Bacteroides Castellani et Chalmers. Démembrement et reclassification. Ann. Inst. Pasteur 60 (1938) 285-307

142. PRINCE, H.N.: Specific inhibition of obligate anaerobes. Nature 186 (1960) 816-818

143. PRINCE, H.N., GRUNBERG, E., TITSWORTH, E., DeLORENZO, W.F.: Effects of 1-(2-nitro-1-imidazolyl)-3-methoxy-2-propanol and 2-methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol against anaerobic and aerobic bacteria and protozoa. Appl. Microbiol. 18 (1969) 728-730

144. PUHVEL, S.M., REISNER, R.M.: Dermatologic anaerobic infections (incl. acne). In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 435-450. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

145. PYE, R.J., BURTON, J.L.: Treatment of rosacea by metronidazole. Lancet I (1976) 1211-1212

146. RALPH, E.D., CLARKE, J.T., LIBKE, R.D., LUTHY, R.P., KIRBY, W.M.M.: Pharmacokinetics of metronidazole as determined by bioassay. Antimicrob. Ag. Chemother. 6 (1974) 691-696

147. RALPH, E.D., KIRBY, W.M.M.: Unique bactericidal action of metronidazole against Bacteroides fragilis and Clostridium perfringens. Antimicrob. Ag. Chemother. 8 (1975) 409-414

148. RALPH, E.D., KIRBY, W.M.M.: Human pharmacology of oral metronidazole as determined by bioassay. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

149. RAUTH, A.M., PACIGA, J.E.: In vivo testing of nitroimidazoles as hypoxic cell radiosensitizers. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

150. REINHOLD, L.: Stoffwechselleistungen bei Stämmen des Genus Bacteroides. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 193 (1964) 491-501

151. REPORT of the International Committee on Nomenclature of Bacteria Taxonomic Subcommittee for Gram-negative anaerobic rods. Int. J. System. Bact. 20 (1970) 297-300

152. REYNOLDS, A.V., HAMILTON-MILLER, J.M.T., BRUMFITT, W.: A comparison of the in vitro activity of metronidazole, tinidazole, and nimorazole against Gram-negative anaerobic bacilli. J. clin. Path. 28 (1975) 775-778

153. ROTHERAM JR., E.B.: Septic abortion and related infections of pregnancy. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 369-378. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

154. ROTHERAM JR., E.B., SCHICK, S.F.: Nonclostridial anaerobic bacteria in septic abortion. Am. J. Med. 46 (1969) 80-89

155. RUFER, C., KESSLER, H.-J., SCHRÖDER, E.: Chemotherapeutic nitroheterocycles. 6. Substituted 5-aminomethyl-3-(5-nitro-2-imidazolylmethyleneamino)-2-oxazolidinones. J. Med. Chem. 14 (1971) 94-96

156. SACHS, L.: Angewandte Statistik. Planung und Auswertung. Methoden und Modelle. 4. Auflage, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974

157. SALEM, A.R., JACKSON, D.D., McFADZEAN, J.A.: An investigation of interactions between metronidazole ("Flagyl") and other antibacterial agents. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 387-391

158. SASTRY, S.C., RAO, Y.R.K., NARAYANA, D.L.: Metronidazole in the treatment of dracunculosis. J. Indian med. Ass. 62 (1974) 412-414

159. SCHOUTENS, E., LABBE, M., YOURASSOWSKY, E.: Septicémies à "Bacteroides fragilis". Incidence et sensibilité des souches aux antibiotiques. Path. Biol. (Paris) 21 (1973) 349-353

160. SCHRÖTER, G., SEELIGER, H.P.R., KNOTHE, H.: Der Einfluß der Antibiotika auf die Darmflora des Menschen. Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. 219 (1970) 363-406

161. SEBALD, M.: Etude sur les bactéries anaérobies Gram-négatives asporulées. Thèse de Sciences, Paris 1962

162. SELIGMAN, S.A.: Metronidazole in obstetrics and gynaecology. J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. C (1978) 51-54

163. SELKON, J.B., HALE, J.H.: Metronidazole in the treatment of anaerobic infection in man. Abstracts 9th Int. Congr. of Chemother., London, July 13-18, 1975, M-190

164. SETH, D., LOVEKAR, C.D.: A new chemotherapeutic property of metronidazole: effect against oxyurids in mice. J. Pharm. Pharmacol. 25 (1973) 1015

165. SHAH, P.M., STILLE, W.: Infektionen mit Keimen der Bacteroides-Gruppe. Dtsch. Ärztebl. 16 (1974) 1160-1164

166. SHINN, D.L.S.: Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. Lancet I (1962) 1191

167. SIMON, C., STILLE, W.: Antibiotika - Therapie in Klinik und Praxis. 4. Auflage, Schattauer, Stuttgart-New York 1979

168. SONNENWIRTH, A.C.: Evolution of anaerobic methodology. Am. J. clin. Nutr. 25 (1972) 1295-1298

169. SONNENWIRTH, A.C.: Incidence of intestinal anaerobes in blood cultures. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 157-171. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

170. SPENGRUBER, B.: Die Empfindlichkeit von 80 Stämmen anaerober gramnegativer sporenloser Stäbchen der Species Bacteroides fragilis, B.thetaiotaomicron und B.vulgatus gegen Tetracyclin, Rolitetracyclin und Doxycyclin. Inaug.-Diss., Bonn 1976

171. STALONS, D.R., THORNSBERRY, C.: Broth-dilution method for determining the antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. Antimicrob. Ag. Chemother. 7 (1975) 15-21

172. STAMBAUGH, J.E., FEO, L.G., MANTHEI, R.W.: The isolation and identification of the urinary oxidative metabolites of metronidazole in man. J. Pharmacol. exp. Ther. 161 (1968) 373-381

173. STANECK, J.L., WASHINGTON II, J.A.: Antimicrobial susceptibilities of anaerobic bacteria: recent clinical isolates. Antimicrob. Ag. Chemother. 6 (1974) 311-315

174. STEIN, W.: Inaug.-Diss., Bonn, in Vorbereitung

175. STOKES, E.J.: Anaerobes in routine diagnostic cultures. Lancet I (1958) 668-670

176. STUDY GROUP: Metronidazole in the prevention and treatment of Bacteroides infections in gynaecological patients. Lancet II (1974) 1540-1543

177. STUDY GROUP: An evaluation of metronidazole in the prophylaxis and treatment of anaerobic infections in surgical patients. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 393-401

178. SUTTER, V.L., ATTEBERRY, H.R., ROSENBLATT, J.E., BRICKNELL, K.S., FINEGOLD, S.M.: Anaerobic bacteriology manual. University of California, Los Angeles 1972

179. SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Antibiotic disc susceptibility tests for rapid presumptive identification of Gram-negative anaerobic bacilli. Appl. Microbiol. 21 (1971) 13-20

180. SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Susceptibility of anaerobic bacteria to carbenicillin, cefoxitin, and related drugs. J. Infect. Dis. 131 (1975) 417-422

181. SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents. Antimicrob. Ag. Chemother. 10 (1976) 736-752

182. SUTTER, V.L., KWOK, Y.-Y., FINEGOLD, S.M.: Susceptibility of Bacteroides fragilis to six antibiotics determined by standardized antimicrobial disc susceptibility testing. Antimicrob. Ag. Chemother. 3 (1973) 188-193

183. SUTTER, V.L., KWOK, Y.-Y., FINEGOLD, S.M.: In vitro susceptibility testing of anaerobes: standardization of a single disc test. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 457-476. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

184. SWARTZ, M.N., KARCHMER, A.W.: Infections of the central nervous system. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 309-325. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

185. SWENSON, R.M.: Anaerobic bacteria in infections of the female genital tract. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 379-384. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

186. TALLY, F.P., GOLDIN, B.R., JOHNSTON, J., GORBACH, S.L.: Metronidazole: uptake and reduction by anaerobic bacteria. Abstracts 15th Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemother., Washington (D.C.), September 24-26, 1975, No. 275

187. TALLY, F.P., JACOBUS, N.V., BARTLETT, J.G., GORBACH, S.L.: In vitro activity of penicillins against anaerobes. Antimicrob. Ag. Chemother. 7 (1975) 413-414

188. TALLY, F.P., SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Metronidazole versus anaerobes. In vitro data and initial clinical observations. Calif. Med. 117 (1972) 22-26

189. TALLY, F.P., SUTTER, V.L., FINEGOLD, S.M.: Treatment of anaerobic infections with metronidazole. Antimicrob. Ag. Chemother. 7 (1975) 672-675

190. TAYLOR, J.A., MIGLIARDI, J.R., SCHACH von WITTENAU, M.: Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. Antimicrob. Ag. Chemother.-1969, (1970) 267-270

191. THORNTON, G.F., CRAMER, J.A.: Antibiotic susceptibility of Bacteroides species. Antimicrob. Ag. Chemother.-1970, (1971) 509-513

192. TOPLEY, W.W.C., WILSON, G.S.: The principles of bacteriology and immunity. E.Arnold & Co., London 1929

193. URTASUN, R.C., STURMWIND, J., RABIN, H., BAND, P.R., CHAPMAN, J.D.: "High-dose" metronidazole: a preliminary pharmacological study prior to its investigational use in clinical radiotherapy trials. Brit. J. Radiol. 47 (1974) 297-299

194. VEILLON, A., ZUBER, A.: Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies et leur rôle en pathologie. Arch. Méd. exp. 10 (1898) 517-545

195. WALTER, A.M., HEILMEYER, L. (Hrsg.: OTTEN, H., PLEMPEL, M., SIEGENTHALER, W.): Antibiotika-Fibel. S. 1001. 4. Auflage, Thieme, Stuttgart 1975

196. WASHINGTON II, J.A., MARTIN, W.J., HERMANS, P.E.: In vitro susceptibility of anaerobic bacteria isolated from blood cultures. In: Anaerobic bacteria: role in disease (Ed.: BALOWS, A., DeHAAN, R.M., DOWELL JR., V.R., GUZE, L.B.), pp. 487-496. C.C.Thomas, Springfield/Ill. 1974

197. WEINBERG, M., NATIVELLE, R., PREVOT, A.R.: Les microbes anaérobies. Masson, Paris 1937

198. WEISS, J.E., RETTGER, L.F.: The Gram-negative Bacteroides of the intestine. J. Bact. 33 (1937) 423-434

199. WELLHÖNER, H.-H.: Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1975

200. WELLING, P.G., MONRO, A.M.: The pharmacokinetics of metronidazole and tinidazole in man. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22 (1972) 2128-2132

201. WERNER, H.: Otogener Hirnabszeß und Meningitis durch Eggerthella convexa. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 194 (1964) 203-211

202. WERNER, H.: Zum gegenwärtigen Stand der Diagnostik der gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchen. Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. 197 (1965) 137-158

203. WERNER, H.: Untersuchungen über die gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchenbakterien des Menschen. Habilitationsschrift, Bonn 1966 (Ausgabe von 1970)

204. WERNER, H.: Eggerthella-Arten aus pathologischem Material und Stuhlproben. Arch. Hyg. 151 (1967) 492-508

205. WERNER, H.: Die gramnegativen anaeroben sporenlosen Stäbchen des Menschen. Fischer, Jena 1968

206. WERNER, H.: Bacteroides convexus Eggerth und Gagnon 1933 identisch mit Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 211 (1969) 344-353

207. WERNER, H.: Das serologische Verhalten von Stämmen der Species Bacteroides convexus, B.thetaiotaomicron, B.vulgatus und B.distasonis. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 210 (1969) 192-201

208. WERNER, H.: Sphaerophorus intermedius Bergan und Hovig 1968 ein späteres und illegitimes Homonym von Bacteroides fragilis (Veillon und Zuber 1898) Castellani und Chalmers 1919. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 211 (1969) 107-110

209. WERNER, H.: Vergleichende Untersuchungen an Stämmen von Ristella pseudoinsolita Beerens und Aladame 1949. Path. et Microbiol. 34 (1969) 352-359

210. WERNER, H.: Anaerobierdifferenzierung durch gaschromatographische Stoffwechselanalysen. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 220 (1972) 446-451

211. WERNER, H.: Medizinische Mikrobiologie und Chemotherapie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1972

212. WERNER, H.: Experimentelle Infektionen durch Bakteroidazeen. Handb. d. exp. Pharmakologie Bd. XVI/11B, S.185-229. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1973

213. WERNER, H.: Antibiotic susceptibility patterns of Gram negative anaerobic bacilli. Proc. of the 8th Int.Congr. of Chemother., Athens, September 8-14, 1973. In: Progress in chemotherapy (Ed.: DAIKOS, G.K.), vol. 2, pp.38-44. Athens 1974

214. WERNER, H.: Differentiation and medical importance of saccharolytic intestinal Bacteroides. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 24 (1974) 340-343

215. WERNER, H.: Isolierung und Differenzierung von Bacteroides-, Fusobacterium- und Sphaerophorus-Arten. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 228 (1974) 73-79

216. WERNER, H.: Zur physiologischen und pathogenen Bedeutung intestinaler Bacteroidaceen. Zbl. Bakt., I. Abt. Ref. 240 (1974) 423-424

217. WERNER, H.: Infektionen durch gramnegative Anaerobier. Med. Klin. 70 (1975) 1899-1904

218. WERNER, H.: Infektionen durch sporenlose Anaerobier. Hoechst AG, Frankfurt a.M. 1975

219. WERNER, H.: In-vitro-Aktivität von Erythromycin und Clindamycin/Lincomycin gegenüber Anaerobiern. Arbeitstagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie über Erythromycin-Lincomycine, Zürich, 6. März 1976

220. WERNER, H.: Infektionen durch sporenlose Anaerobier. Ätiologie, Pathogenese, Therapie. In: Bericht der Arbeitstagung „Infektionen durch sporenlose Anaerobier" 1975 (Hrsg.: WERNER, H., KNOTHE, H., RANGOONWALA, R.), S. 7-16. Hoechst AG, Frankfurt a.M. 1977

221. WERNER, H.: In vitro susceptibility as a guide to therapy. Report, 10th Int. Congr. of Chemother., Zurich, September 18-23, 1977

222. WERNER, H.: Zur In-vitro-Aktivität von Erythromycin und Clindamycin/Lincomycin gegenüber Anaerobiern. Infection Suppl. 1 (1977) 58-65

223. WERNER, H.: Anaerobic infections in Europe. In: Anaerobes in clinical medicine. Published by Igakushoin, Tokyo, im Druck

224. WERNER, H., BOLL, G.: Die Antibiotikaempfindlichkeit von Bacteroides (Eggerthella)-Stämmen. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 208 (1968) 437-448

225. WERNER, H., FIRSCHING, R., KRASEMANN, C.: In-vitro-Empfindlichkeit von Bacteroidaceae gegen Cefoxitin und Cephalotin. Infection 5 (1977) 13-16

226. WERNER, H., KRASEMANN, C., GORNIAK, W., HERMANN, A., UNGERECHTS, J.: Die Thiamphenicol- und Chloramphenicol-Empfindlichkeit von Anaerobiern. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 237 (1977) 358-371

227. WERNER, H., KRASEMANN, C., UNGERECHTS, J., SCHMITZ, H.J.: Die In-vitro-Aktivität von Mezlocillin, Azlocillin und Carbenicillin gegen Bacteroidaceae unter besonderer Berücksichtigung der Fragilis-Gruppe. Infection 5 (1977) 17-21

228. WERNER, H., KUNSTEK-SANTOS, H.: Differenzierung von Bacteroidaceen. In: Bericht der Arbeitstagung „Infektionen durch sporenlose Anaerobier" 1975 (Hrsg.: WERNER, H., KNOTHE, H., RANGOONWALA, R.), S. 102-110. Hoechst AG, Frankfurt a.M. 1977

229. WERNER, H., KUNSTEK-SANTOS, H., SCHOCKEMÖHLE, C., GÜNDÜREWA, M.: Bacteroides und Appendizitis. Path. Microbiol. 42 (1975) 110-118

230. WERNER, H., NEUHAUS, F., REICHERTZ, C.: Otogener Hirnabszeß durch die darmbewohnende Bacteroides-Art B.fragilis. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970) 343-345

231. WERNER, H., PULVERER, G.: Häufigkeit und medizinische Bedeutung der eitererregenden Bacteroides- und Sphaerophorus-Arten. Dtsch. med. Wschr. 96 (1971) 1325-1329

232. WERNER, H., REICHERTZ, C., SCHRÖTER, G.: Der Bacteroides-Anteil der menschlichen Darmflora. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 212 (1970) 530-537

233. WERNER, H., RINTELEN, G.: Untersuchungen über die Konstanz der Kohlenhydrat-Spaltung bei intestinalen Bacteroides (Eggerthella)-Arten. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 208 (1968) 521-528

234. WERNER, H., SPENGRUBER, B., KUNSTEK-SANTOS, H.: Die In-vitro-Empfindlichkeit Eiter- und Sepsis-erregender Anaerobier der Bacteroides-Gruppe gegen Rolitetracyclin. Münch. med. Wschr. 117 (1975) 633-636

235. WHELAN, J.P.F., HALE, J.H.: Bactericidal activity of metronidazole against Bacteroides fragilis. J. clin. Path. 26 (1973) 393-395

236. WIESNER, K., FINK, H.: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Metronidazol. In: Fortschritte der Arzneimittelforschung, Bd. 9, S. 361-391. Birkhäuser, Basel 1966

237. WILKINS, T.D., HOLDEMAN, L.V., ABRAMSON, I.J., MOORE, W.E.C.: Standardized single-disc method for antibiotic susceptibility testing of anaerobic bacteria. Antimicrob. Ag. Chemother. 1 (1972) 451-459

238. WILLIS, A.T.: A view of bacteroides. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 254-255

239. WILLIS, A.T., FERGUSON, I.R., JONES, P.H., PHILLIPS, K.D., TEARLE, P.V., BERRY, R.B., FIDDIAN, R.V., HARLAND, D.H.C., INNES, D.B., MEE, W.M., ROTHWELL-JACKSON, R.L., SUTCH, I., KILBEY, C., EDWARDS, D.: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections after appendicectomy. Br. Med. J. 1 (1976) 318-321

240. WILLIS, A.T., MEE, W.M., FERGUSON, I.R., SELIGMAN, S.A.: Metronidazole in the prevention and treatment of Bacteroides infections in surgical patients. Abstracts Int. Metronidazole Conf., Montreal, May 26-28, 1976

241. WILLIS, A.T., SELIGMAN, S.A., FERGUSON, I.R., JONES, P.H.: Metronidazole in the prevention and treatment of Bacteroides infections in gynaecological patients. Abstracts 9th Int. Congr. of Chemother., London, July 13-18, 1975, M-189

242. WILLSON, R.L., CRAMP, W.A., INGS, R.M.J.: Metronidazole ("Flagyl"): Mechanisms of radiosensitization. Int. J. Radiat. Biol. 26 (1974) 557-569

243. WISE, R., ANDREWS, J.M., BEDFORD, K.A.: The antimicrobial effect of combinations of clindamycin and metronidazole with spectinomycin. J. Antimicrob. Chemother. 1 (1975) 439-440

244. WISE, R., BEDFORD, K.A., ANDREWS, J.: The activity of eight antimicrobial compounds, including three nitroimidazole compounds, against Bacteroides sp. In: Chemotherapy. Volume 1. Clinical aspects of infections (Ed.: WILLIAMS, J. D., GEDDES, A.M.), pp. 235-241. Plenum Press, New York-London 1976

245. WISE, R., ANDREWS, J.M., BEDFORD, K.A.: The activity of four antimicrobial agents. Including three nitroimidazole compounds, against Bacteroides sp. Chemotherapy 23 (1977) 19-24

246. WOLF-BOHNEN, A.: Die in vitro-Empfindlichkeit von gramnegativen Anaerobiern der Gattungen Bacteroides, Sphaerophorus, Fusobacterium und Veillonella gegen Sulfamethoxazol, Trimethoprim und deren Kombination. Inaug.-Diss., Bonn 1976

247. WOOD, B.A., MONRO, A.M.: Pharmacokinetics of tinidazole and metronidazole in women after single large oral doses. Brit. J. vener. Dis. 51 (1975) 51-53

248. WOODCOCK, K.R.: Treatment of trichomonal vaginitis with a single oral dose of metronidazole. Brit. J. vener. Dis. 48 (1972) 65-68

249. WÜST, J.: Susceptibility of anaerobic bacteria to metronidazole, ornidazole, and tinidazole and routine susceptibility testing by standardized methods. Antimicrob. Ag. Chemother. 11 (1977) 631-637

250. ZABRANSKY, R.J.: Isolation of anaerobic bacteria from clinical specimens. Mayo Clin. Proc. 45 (1970) 256-264

251. ZABRANSKY, R.J.: Microbiology in laboratory medicine. The diagnosis of anaerobic infections. Separatum presented at the 15th Intersc. Conf. on Antimicrob. Ag. and Chemother., Washington (D.C.), September 24-26, 1975

252. ZABRANSKY, R.J., JOHNSTON, J.A., HAUSER, K.J.: Bacteriostatic and bactericidal activities of various antibiotics against Bacteroides fragilis. Antimicrob. Ag. Chemother. 3 (1973) 152-156

Herrn Prof. Dr.med. H. Werner danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine Ratschläge und Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen.

Frau Priv.-Doz. Dr.rer.physiol. Ch. Krasemann und der med.-techn. Assistentin Frau J. Ungerechts gilt mein Dank für ihre Hilfe bei der Einarbeitung in die Labortechniken der Anaerobier-Bakteriologie und bei der Vorbereitung der Versuche.

L e b e n s l a u f

Am 1.2.1954 wurde ich als erster Sohn des Kaufmanns Werner Wandmacher und seiner Ehefrau Annegrete geb. Renken in Scheeßel/Niedersachsen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Hönisch und Dörverden wechselte ich 1964 auf die Realschule in Verden/Aller über. Von 1969 an besuchte ich das neusprachliche Gymnasium am Wall, ebenfalls in Verden. Dort legte ich am 8.5.1972 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Bonn. Hier bestand ich am 21.3.1975 die Ärztliche Vorprüfung; den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich am 30.3.1976 ab, den zweiten Abschnitt am 17.3.1978. Das Praktische Jahr absolvierte ich an der Chirurgischen Universitätsklinik, der Medizinischen Poliklinik und am Institut für Anästhesiologie der Universität Bonn.
Am 27.4.1979 bestand ich in Bonn den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.